ЛП-№(001097)-(РГ-RU) от 16.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ко-Дальнева, 5 мг + 0,625 мг + 2 мг, таблетки

Ко-Дальнева, 5 мг + 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Ко-Дальнева, 5 мг + 2,5 мг + 8 мг, таблетки

Ко-Дальнева, 10 мг + 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Ко-Дальнева, 10 мг + 2,5 мг + 8 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + индапамид + периндоприл.

Ко-Дальнева, 5 мг + 0,625 мг + 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,935 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата) (эквивалентно 5 мг амлодипина); 0,625 мг индапамида; 10,206 мг периндоприла эрбумина В, субстанции-гранулы, что соответствует 2 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Ко-Дальнева, 5 мг + 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,935 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата) (эквивалентно 5 мг амлодипина); 1,25 мг индапамида; 20,412 мг периндоприла эрбумина В, субстанции-гранулы, что соответствует 4 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Ко-Дальнева, 5 мг + 2,5 мг + 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,935 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата) (эквивалентно 5 мг амлодипина); 2,5 мг индапамида; 40,824 мг периндоприла эрбумина В, субстанции-гранулы, что соответствует 8 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Ко-Дальнева, 10 мг + 1,25 мг + 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 13,87 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата) (эквивалентно 10 мг амлодипина); 1,25 мг индапамида; 20,412 мг периндоприла эрбумина В, субстанции-гранулы, что соответствует 4 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Ко-Дальнева, 10 мг + 2,5 мг + 8 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 13,87 мг амлодипина безилата (амлодипина бесилата) (эквивалентно 10 мг амлодипина); 2,5 мг индапамида; 40,824 мг периндоприла эрбумина В, субстанции-гранулы, что соответствует 8 мг периндоприла эрбумина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Ко-Дальнева, 5 мг + 0,625 мг + 2 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Ко-Дальнева, 5 мг + 1,25 мг + 4 мг

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской с двух сторон.

Ко-Дальнева, 5 мг + 2,5 мг + 8 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской с двух сторон.

Ко-Дальнева, 10 мг + 1,25 мг + 4 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

Ко-Дальнева, 10 мг + 2,5 мг + 8 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с фаской с двух сторон и риской на одной стороне.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ко-Дальнева применяется для лечения взрослых пациентов в возрасте 18 лет и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

старше в качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении артериального давления (АД) на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – 1 таблетка один раз в сутки.

Доза препарата Ко-Дальнева подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных активных компонентов препарата.

Максимальная суточная доза препарата Ко-Дальнева: 1 таблетка в дозировке 10 мг амлодипина + 2,5 мг индапамида + 8 мг периндоприла.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.2.)

Препарат Ко-Дальнева противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30–60 мл/мин) препарат Ко-Дальнева противопоказан в дозировках 5 мг + 2,5 мг + 8 мг и 10 мг + 2,5 мг + 8 мг (см. раздел 4.3.).

Рекомендуется начинать терапию с подбора доз монокомпонентов.

Постоянное медицинское наблюдение должно включать в себя регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в плазме крови.

Одновременное применение с алискиреном противопоказано у пациентов с умеренным или тяжелым нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.2.)

Пациентам с тяжелым нарушением функции печени препарат Ко-Дальнева противопоказан (см. раздел 4.3.).

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени препарат Ко-Дальнева должен назначаться с осторожностью, так как однозначные рекомендации по дозировке амлодипина для данной группы пациентов не установлены.

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4.)

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста замедленно (см. раздел 5.2.). Терапия должна проводиться с учетом функции почек.

Дети

В настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения данной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

комбинации у детей и подростков.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно принимать утром перед приемом пищи, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, индапамиду, другим производным сульфонамида, периндоприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4.).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД (САД) менее 90 мм рт. ст.).
- Шок, в том числе кардиогенный шок.
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Нелеченная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Тяжелое нарушение функции почек (КК менее 30 мл/мин).
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Умеренное нарушение функции почек (КК менее 60 мл/мин) для комбинации дозировок индапамида 2,5 мг и периндоприла эрбумина 8 мг (т. е. препарат Ко-Дальнева, таблетки, 5 мг + 2,5 мг + 8 мг и препарат Ко-Дальнева, таблетки, 10 мг + 2,5 мг + 8 мг).
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Печеночная энцефалопатия.
- Гипокалиемия.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. разделы 4.5., 5.1.).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

- Одновременное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Препарат Ко-Дальнева нельзя принимать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. также разделы 4.4. и 4.5.).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженной поверхностью (см. раздел 4.5.).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».
- Одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT.
- Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови.
- Беременность (см. разделы 4.4. и 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Наличие только одной функционирующей почки, нарушения водно-электролитного баланса, системные заболевания соединительной ткани, терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), синдром слабости синусового узла (выраженная тахи- и брадикардия), при одновременном назначении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, легкое и умеренное нарушение функции почек, угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея, гемодиализ), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), одновременное применение дантролена, эстрамустина, лабильность АД, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстрана сульфата, состояние после трансплантации почки, пациенты негроидной расы, ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III и IV функциональный класс по классификации NYHA), одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гемодиализ с использованием высокопоточных мембран (например, AN69®), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

перепончатокрылых), аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), пожилой возраст.

Все меры предосторожности, связанные с приемом отдельных компонентов препарата, следует учитывать при применении их фиксированной комбинации в составе препарата Ко-Дальнева.

Амлодипин

ХСН

Лечение пациентов с ХСН 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 ХСН, в связи с возможным увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности.

У пациентов с тяжелой ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ИБС не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибитор АПФ должен применяться одновременно с бета-адреноблокаторами.

Гипертонический криз

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушения функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков особенно при электролитном дисбалансе может привести к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В данном случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

Реакция фоточувствительности

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности (см. раздел 4.8.). В случае развития реакции фоточувствительности следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот/острая миопия/острая вторичная закрытоугольная глаукома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом полей зрения, кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала терапии тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. При отсутствии лечения острая вторичная закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на производные сульфонамида и/или пенициллины в анамнезе.

Водно-электролитный баланс

Содержание магния в плазме крови

Было показано, что тиазидные диуретики и сходные по действию диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния почками, что может привести к гипомагниемии (см. разделы 4.5., 4.8.).

Содержание кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение кальция почками, что может вызывать незначительное временное повышение содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть связана с недиагностированным ранее гиперпаратиреозом. В таких случаях необходимо провести исследование функции паращитовидных желез (см. раздел 4.8.).

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Периндоприл

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5.).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

недостаточность (ОПН)) при одновременном применении ингибиторов АПФ и АРА II или алискирена. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5. и 5.1.). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим медицинским контролем при регулярном контроле функции почек, содержания калия в плазме крови и АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

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 отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушением функции почек. У некоторых пациентов развивались тяжелые инфекции, в ряде случаев резистентные к интенсивной антибиотикотерапии. При применении периндоприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. При появлении любых симптомов инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) пациентам необходимо обратиться к врачу (см. раздел 4.8.).

Реноваскулярная гипертензия

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ может быть эффективным у пациентов с реноваскулярной гипертензией, как ожидающих хирургического вмешательства, так и при невозможности его проведения.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в плазме крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

При применении препарата Ко-Дальнева у пациентов с имеющимся или с предполагаемым стенозом почечной артерии, лечение следует начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле функции почек и содержания калия в плазме крови, так как у таких пациентов может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при прекращении терапии.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может развиться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов следует немедленно прекратить прием препарата и продолжить наблюдение за пациентом до полного купирования симптомов. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для купирования 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 подкожно раствор эпинефрина (адреналина) в разведении 1:1000 (0,3–0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов негроидной расы отмечалась более высокая частота развития ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АПФ по сравнению с другими расами.

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

Имеются сообщения о редких случаях развития ангионевротического отека кишечника на фоне терапии ингибиторами АПФ. При этом у пациентов отмечаются жалобы на боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости или во время хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с жалобами на боль в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

В связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

противопоказано совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией валсартан + сакубитрил прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3., 4.5.).

У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы неприлизина (например, рацекадотрил), ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптины (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), терапия может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел 4.5.). Следует с осторожностью начинать применение рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых: пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, а также следует избегать применения ингибитора АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Однако анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекращать прием ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопоточных мембран (например, AN69®) развивались анафилактоидные реакции. Поэтому рекомендуется использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, невосприимчивы к гипотензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, использование данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Противопоказан прием ингибиторов АПФ во время беременности. Если необходимо продолжение терапии ингибиторами АПФ, пациенткам следует перейти на другие виды антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности при приеме во время беременности. При наступлении беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и в случае необходимости начать альтернативную антигипертензивную терапию (см. разделы 4.3., 4.6.).

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, можно рассмотреть возможность продолжения приема препарата.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/ГОКМП

Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина плазмы крови.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным действием. Рекомендуется по возможности прекратить прием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за одни сутки до хирургического вмешательства.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз препарата.

Амлодипин + периндоприл

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 появлении желтухи или значительного повышения сывороточной активности «печеночных» ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить прием ингибитора АПФ и обратиться к врачу (см. раздел 4.8.).

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения (T½) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) амлодипина увеличивается. 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.

Не проводилось исследований препарата у пациентов с печеночной недостаточностью. Учитывая влияние каждого компонента, входящего в состав препарата, по отдельности, препарат Ко-Дальнева противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности, а также требует особой осторожности при назначении пациентам с умеренной и легкой степенью печеночной недостаточности.

Индапамид + периндоприл

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии). Поэтому следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. При тяжелой артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное (в/в) введение 0,9 % раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить лечение, применяя низкие дозы периндоприла и индапамида, либо применять компоненты препарата в режиме монотерапии.

Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия в плазме крови показан пациентам пожилого возраста и пациентам с циррозом печени (см. разделы 4.8., 4.9.).

Терапия любыми мочегонными препаратами может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями.

Гипонатриемия с гиповолемией может быть причиной обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременная потеря ионов хлора может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень этого эффекта незначительны.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия в плазме крови) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным медицинским контролем.

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Амлодипин + индапамид + периндоприл

Нарушение функции почек

Препарат Ко-Дальнева противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–60 мл/мин)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

противопоказано применение препарата Ко-Дальнева в дозировках, содержащих 10 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида (т. е. дозировки препарата Ко-Дальнева 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и 10 мг + 2,5 мг + 10 мг).

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо применять эти препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с ХСН тяжелой степени или исходным нарушением функции почек, в том числе при стенозе почечной артерии.

Как правило препарат Ко-Дальнева не рекомендуется пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Существует риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии ХСН, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови и т. д.): при некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии (в том числе, двусторонним), ХСН или циррозом печени с отеками и асцитом.

Блокада РААС ингибиторами АПФ может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и время их начала может варьировать. В таких случаях возобновлять терапию рекомендуется, начиная с более низких доз, постепенно их увеличивая. У пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

пожилого возраста уровень креатинина следует оценивать с учетом возраста, массы тела и пола.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение СКФ и повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с исходной почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью нарушения функции почек.

Специальных исследований по применению комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл при почечной дисфункции не проводилось. При применении препарата Ко-Дальнева при нарушении функции почек следует учитывать эффекты, отмеченные при приеме отдельных компонентов препарата.

Содержание ионов калия в плазме крови

Одновременная терапия индапамидом, периндоприлом и амлодипином не предотвращает развитие гипокалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других антигипертензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

Гиперкалиемия может развиваться у некоторых пациентов во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Данный эффект обычно не имеет клинического значения у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, пожилой возраст (> 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, т. е. комбинация сульфаметоксазол + триметоприм) и особенно антагонистов альдостерона

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

или АРА II. Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, также следует контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Гипокалиемия может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (< 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты (даже если они не получают сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени с отеками и асцитом, пациенты с ИБС, ХСН. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе риска также относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Гипокалиемия, обнаруженная в сочетании с низким содержанием магния в сыворотке крови, может быть резистентной к лечению, если не корректировать содержание магния в сыворотке крови.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

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

Спортсмены

При назначении препарата спортсменам следует учитывать, что препарат содержит действующее вещество (индапамид), которое может давать положительную реакцию при допинг-тестах.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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 (НР), как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая ОПН), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3. и 4.4.). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

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

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Ко-Дальнева, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик амилорид. Одновременное применение препарата Ко-Дальнева с этими лекарственными средствами повышает риск развития гиперкалиемии. Поэтому одновременное применение препарата Ко-Дальнева с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если необходимо одновременное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

Противопоказанные сочетания лекарственных средств (см. раздел 4.3.)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), так как возрастает риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек, повышения частоты сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с некоторыми высокопоточными мембранами (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за повышенного риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел 4.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Действующее вещество	**Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие**	**Описание механизма взаимодействия**
Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств		
Амлодипин	Дантролен (в/в введение)	У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и в/в введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием БМКК, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.
	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Одновременный 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	Алискирен	У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4.).
	Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина	В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, ХСН или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		и ухудшения функции почек (включая ОПН) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД (см. раздел 4.4.).
	Эстрамустин	Одновременное применение может привести к повышению риска НР, таких как ангионевротический отек.
	Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия	Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при ХСН описаны в пункте ниже «Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания».
Индапамид + периндоприл	Препараты лития	При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости такой терапии должен проводиться регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).
Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания		
Амлодипин	Индукторы изофермента	При одновременном применении известных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	CYP3A4	индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьироваться. Поэтому необходимо контролировать АД и корректировать дозу как во время, так и после совместного применения с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с такими как рифампицин, Зверобой продырявленный).
	Ингибиторы изофермента CYP3A4	Одновременное применение амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеазы; противогрибковые препараты группы азолов; макролиды, например, эритромицин или кларитромицин; верапамил или дилтиазем; такролимус) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы. Имеется повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, получающих одновременную терапию кларитромицином и амлодипином. Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациентов при одновременном применении амлодипина и кларитромицина.
Индапамид	Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»	Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая указанные ниже, но не ограничиваясь: • антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		• антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); • некоторые антипсихотические препараты: фенотиазины (например, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол); • другие антипсихотические препараты (например, пимозид); • другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в)), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин). Следует предупреждать развитие гипокалиемии, при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.
	Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника	Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим постоянный контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.
	Сердечные гликозиды	Гипокалиемия и/или гипомагниемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия и магния в плазме крови, показатели электрокардиограмме (ЭКГ) и, при необходимости, корректировать терапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Аллопуринол	Совместное применение с индапамидом может сопровождаться повышенным риском развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.
Периндоприл	Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь)	Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.
	Калийнесберегающие диуретики	У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, они 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 низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		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 терапии ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками существует риск 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 нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержания калия в плазме крови – еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.
	Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)	Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.
Индапамид + периндоприл	Баклофен	Возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости корректировать дозы гипотензивных препаратов.
	НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г в сутки	Одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного эффекта. Сопутствующее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие ОПН и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с изначально сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, следует регулярно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.
Сочетания препаратов, требующие внимания		
Амлодипин	Аторвастатин, дигоксин или варфарин	В клинических исследованиях не было выявлено влияния амлодипина на параметры фармакокинетики аторвастатина, дигоксина или варфарина.
	Такролимус	Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при одновременном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при одновременном применении этих препаратов, требуется мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.
	Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих)	Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.
	Циклоспорин	Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

		концентраций циклоспорина (в среднем от 0 до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина может быть снижена.
	Симвастатин	При одновременном приеме нескольких доз амлодипина по 10 мг и симвастатина 80 мг было отмечено увеличение концентрации симвастатина на 77 % по сравнению с изолированным приемом симвастатина. У пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить прием симвастатина до 20 мг в сутки.
	Противовирусные средства (ритонавир)	Увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе амлодипина.
	Препараты лития	При одновременном применении с препаратами лития возможно усиление проявлений их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, звон в ушах).
Индапамид	Метформин	Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если концентрация креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
	Йодсодержащие контрастные вещества	Обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития ОПН, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Соли кальция	При одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции кальция почками.
	Циклоспорин	Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.
Периндоприл	Антигипертензивные средства и вазодилататоры	При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, возможно дополнительное снижение АД.
	Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид	Одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.
	Средства для общей анестезии	Ингибиторы АПФ могут приводить к усилению антигипертензивного эффекта некоторых средств для общей анестезии.
	Диуретики (тиазидные и «петлевые»)	Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии.
	Симпатомиметики	Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Препараты золота	При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими в/в препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс нитритоидных реакций, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.
Амлодипин + индапамид + периндоприл	Имипраминподобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептики	Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Другие антигипертензивные средства	Возможно усиление антигипертензивного эффекта, приводящее к дополнительному снижению АД.
	Кортикостероиды, тетракозактид	Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).
Прочие лекарственные взаимодействия		
Амлодипин	Силденафил	При одновременном применении амлодипина и силденафила не отмечено усиления антигипертензивного эффекта каждого из препаратов.
	Циклоспорин	Амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры циклоспорина.
	Алюминий/ магнийсодержащие антациды	Однократный прием алюминий/магнийсодержащих антацидов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Ко-Дальнева при беременности противопоказано. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Ко-Дальнева следует немедленно прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности.

Применение препарата Ко-Дальнева при беременности противопоказано. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Ко-Дальнева следует немедленно прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности.

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.

Индапамид

В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического действия на репродуктивную функцию.

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в первом триместре беременности (см. раздел 4.4.). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во II и III триместре 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 выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить другую гипотензивную 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 II или III триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния костей черепа и функции почек у плода.

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

Применение препарата Ко-Дальнева не рекомендуется во время грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля дозы, полученной младенцем от дозы, полученной матерью, оценивалась в межквартильном диапазоне от 3 % до 7 %, максимально 15 %. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

Индапамид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его метаболитов с грудным молоком.

Может развиваться гиперчувствительность к производным сульфаниламидов и гипокалиемия; риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен.

Так как индапамид близок по свойствам к тиазидным диуретикам, то его прием вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

Фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов при применении БМКК отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. Клинических данных о потенциальном влиянии амлодипина на репродуктивную функцию недостаточно. Сообщалось, что в исследовании на крысах выявлено отрицательное влияние на фертильность самцов.

Индапамид + периндоприл

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

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

В связи с возможностью возникновения слабости, головокружения на фоне применения препарата Ко-Дальнева необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми НР, о которых сообщалось при лечении периндоприлом, индапамидом и амлодипином в качестве монотерапии были: гипокалиемия, головокружение, головная боль, парестезии, сонливость, расстройство вкуса, нарушения зрения, диплопия, звон в ушах, вертиго, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД (и эффекты,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

связанные с артериальной гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение частоты и характера стула), кожный зуд, сыпь, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, классифицированные как возможно связанные с терапией компонентами препарата Ко-Дальнева, по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения сгруппированы в таблице в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК). Частота встречаемости определена 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).

СОК	**НР**	**Частота**		
		Амлодипин	**Индапамид**	**Периндоприл**
Инфекции и инвазии	Ринит	Нечасто	-	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко	-
	Панцитопения	-	-	Очень редко
	Лейкопения (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия	-	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопеническая пурпура	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности	Очень редко	Нечасто	-
Нарушения со стороны эндокринной	Синдром неадекватной секреции антидиуретического	-	-	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

системы	гормона (СНС АДГ)			
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. раздел 4.4., 4.5.)	-	-	Нечасто*
	Гипергликемия	Очень редко	-	-
	Гиперкалиемия обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	-	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4.)	-	Нечасто	Нечасто*
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Гипокалиемия (см. раздел 4.4.)	-	Часто	-
	Гипохлоремия	-	Редко	-
	Гипомагниемия	-	Редко	-
	Анорексия	Нечасто	-	-
	Повышение аппетита	Редко	-	-
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто	-	-
	Лабильность настроения (включая тревожность)	Нечасто	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-	Нечасто*
	Нарушения сна	-	-	Нечасто
	Спутанность сознания	Редко	-	Очень редко
	Необычные сновидения	Нечасто	-	-
	Повышенная возбудимость	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Тремор	Нечасто	-	-
	Гипестезия	Нечасто	-	-
	Парестезия	Нечасто	Редко	Часто
	Гипертонус	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-	-
	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Дисгевзия (извращение вкуса)	Нечасто	-	Часто
	Паросмия (извращение обоняния)	Очень редко	-	-
	Сонливость	Часто	-	Нечасто*
	Обморок	Нечасто*	Частота неизвестна	Нечасто
	Инсульт, возможно вследствие выраженного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3. и 4.4.)	-	Частота неизвестна	-
	Мигрень	Очень редко	-	-
	Апатия	Очень редко	-	-
	Ажитация	Очень редко	-	-
	Атаксия	Очень редко	-	-
	Амнезия	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Диплопия	Часто	-	-
	Миопия	-	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	-	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот (см. раздел 4.4.)	-	Частота неизвестна	-
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Частота неизвестна	-
	Нарушение аккомодации	Нечасто	-	-
	Ксерофтальмия	Нечасто	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Конъюнктивит	Нечасто	-	-
	Боль в глазах	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	-	Редко	Часто
	Звон в ушах	Нечасто	-	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко
	Нарушение ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая аритмия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом) (см. разделы 4.4., 4.5.)	-	Частота неизвестна	-
	Развитие и усугубление течения ХСН	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны сосудов	Ощущение «приливов» крови к коже лица	Часто	-	Редко*
	Артериальная гипотензия (обычное снижение АД) и симптомы, связанные с артериальной гипотензией (см. раздел 4.4.)	Нечасто	Очень редко	Часто
	Васкулит	Очень редко	-	Нечасто*
	Синдром Рейно	-	-	Частота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

				неизвестна
	Ортостатическая гипотензия	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4.)	Нечасто	-	Часто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	-	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
	Носовое кровотечение	Нечасто	-	-
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Часто	-	Часто
	Диспепсия	Часто	-	Часто
	Тошнота	Часто	Редко	Часто
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Редко	Нечасто
	Изменение частоты и характера стула	Часто	-	-
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
	Метеоризм	Нечасто	-	-
	Ангионевротический отек кишечника	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Холестатическая желтуха	Очень редко	-	Очень редко
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангионевротический отек (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко	Нечасто
	Кожный зуд	Нечасто	-	Часто
	Кожная сыпь	Нечасто	-	Часто
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4.)	Нечасто	Очень редко	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	Экзантема	Нечасто	-	-
	Алопеция	Нечасто	-	-
	Пурпура	Нечасто	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	-
	Дерматит	Редко	-	-
	Повышенное потоотделение	Нечасто	-	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Очень редко	Частота неизвестна (см. раздел 4.4.)	Нечасто*
	Пемфигоид	-	-	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	-	Редко*
	Мультиформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Очень редко	-
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Очень редко	-
	Ксеродермия	Очень редко	-	-
	Холодный пот	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Артроз	Нечасто	-	-
	Обострение уже имеющейся острой диссеминированной красной волчанки	-	Частота неизвестна	-
	Артралгия	Нечасто	-	Нечасто*
	Миастения	Редко	-	-
	Миалгия	Нечасто	Частота неизвестна	Нечасто*
	Мышечная слабость	-	Частота неизвестна	-
	Рабдомиолиз	-	Частота неизвестна	-
	Боль в спине	Нечасто	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	-	Очень редко	Нечасто
	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-	-
	ОПН	-	-	Редко
	Болезненное мочеиспускание	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Нечасто	-	-
	Анурия/Олигурия	-	-	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	-	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	-	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	-	Нечасто*
	Боль	Нечасто	-	-
	Недомогание	Нечасто	-	Нечасто*
	Периферические отеки (лодыжек и стоп)	Часто	-	Нечасто
	Отеки	Очень часто	-	-
	Лихорадка	-	-	Нечасто*
	Повышенная утомляемость	Часто	Редко	-
	Озноб	Нечасто	-	-
	Жажда	Нечасто	-	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	-	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	-	Нечасто*
	Гипербилирубинемия	-	-	Редко
	Повышение активности «печеночных»	Очень редко	Частота неизвестна	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

	трансаминаз в плазме крови			
	Снижение гемоглобина и снижение гематокрита (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко
	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	-	Частота неизвестна	-
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4., 4.5.)	-	Частота неизвестна	-
	Увеличение массы тела	Нечасто	-	-
	Повышение концентрации глюкозы в крови (см. раздел 4.4.)	-	Частота неизвестна	-
	Снижение массы тела	Нечасто	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	-	Нечасто*

* Оценка частоты НР, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Информация о передозировке комбинацией амлодипин + индапамид + периндоприл отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина ограничена.

Симптомы

Имеются данные о развитии чрезмерной периферической вазодилатации с возможным развитием рефлекторной тахикардии. Сообщалось о риске развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т. ч. с развитием шока и летального исхода.

Сообщалось о редких случаях некардиогенного отека легких в результате передозировки амлодипина, 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

При клинически значимой артериальной гипотензии, возникающей из-за передозировки амлодипина, необходимо проведение мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая приподнятое положение нижних конечностей, контроль ОЦК и диуреза, мониторинг сердечной и дыхательной деятельности.

Для нормализации сосудистого тонуса и АД можно использовать сосудосуживающие препараты при условии, что нет противопоказаний к их применению. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов возможно в/в введение кальция глюконата.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. У здоровых добровольцев было продемонстрировано, что применение активированного угля в течение 2 часов после приема 10 мг амлодипина уменьшает скорость абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин связывается с белками, гемодиализ неэффективен.

Комбинация индапамид + периндоприл

Симптомы

Для комбинации индапамид + периндоприл наиболее вероятный симптом передозировки – артериальная гипотензия, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приему активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях стационара.

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, при необходимости коррекция гиповолемии может быть выполнена путем в/в инфузии изотонического солевого раствора или любым другим способом восполнения объема жидкости (например, в/в инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида).

Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел 5.2.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ, другие комбинации.

Код АТХ: C09BX01

Препарат Ко-Дальнева – комбинированный препарат, включающий в себя три антигипертензивных компонента, каждый из которых дополняет действие других по контролю АД у пациентов с артериальной гипертензией. Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина, индапамид – сульфонамидный диуретик, периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ).

Фармакологические свойства препарата Ко-Дальнева сочетают в себе свойства каждого из действующих веществ. Помимо этого, комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из компонентов.

Механизм действия

Амлодипин

Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Индапамид

Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II. Помимо этого, фермент стимулирует выработку альдостерона корой надпочечников и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- увеличивает активность ренина плазмы крови по принципу «отрицательной» обратной связи;
- при длительном применении снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) – постнагрузку сердца, что обусловлено в основном действием на мышечные и почечные сосуды. Снижение ОПСС не сопровождается задержкой натрия и жидкости и не вызывает рефлекторную тахикардию при длительном применении.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку благодаря:

- сосудорасширяющему действию на вены, возможно, связанному с активацией системы простагландинов;
- снижению ОПСС.

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с ХСН было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и сердечного индекса;
- увеличение периферического кровотока в мышцах.

Также повышалась переносимость физической нагрузки.

Фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Амлодипин

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым 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 ОПСС (постнагрузка). Это снижение нагрузки на сердце уменьшает энергозатраты и потребность миокарда в кислороде;
- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. При этом у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардия Принцметала) улучшается коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом.

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина один 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.

Амлодипин не оказывает нежелательных метаболических эффектов и не влияет на показатели липидного обмена, не вызывает изменения гиполипидемических показателей плазмы крови и может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Индапамид

При применении индапамида в режиме монотерапии был продемонстрирован 24-часовой антигипертензивный эффект. Антигипертензивный эффект проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и ОПСС.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота НР продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в том числе на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности;
- не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении «лежа» и «стоя».

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

Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ.

У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием эффекта «рикошета».

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

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта.

Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид + периндоприл

У пациентов с артериальной гипертензией, независимо от возраста, комбинация периндоприла и индапамида оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД в положении «стоя» и «лежа». В ходе клинических исследований показано более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

Клиническая эффективность и безопасность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Влияние комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл на показатели заболеваемости и смертности не изучалось.

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2,5–10 мг/сут, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10–40 мг/сут в качестве препарата «первой линии» и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5–25 мг/сут изучалась в 5-летнем исследовании ALLHAT (с участием 33357 пациентов в возрасте 55 лет и старше) у пациентов с легкой или умеренной степенью артериальной гипертензии и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет 2 типа; концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии; курение.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда. Существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона по основному критерию оценки выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона – 10,2 % и 7,7 %, однако, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Индапамид + периндоприл

В исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (индекс массы левого желудочка > 120 г/м^2 у мужчин и > 100 г/м^2 у женщин) эффективность терапии 2 мг периндоприла тертбутиламином (что соответствует 2 мг периндоприла эрбумина) в комбинации с 0,625 мг индапамида по сравнению с монотерапией 10 мг эналаприла, при приеме один раз в день на протяжении 1 года, оценивалась методом эхокардиографии. В случае необходимости для поддержания адекватного контроля показателей АД проводилась титрация доз периндоприла тертбутиламина до 8 мг (что соответствует 8 мг периндоприла эрбумина) и индапамида до 2,5 мг один раз в день или эналаприла до 40 мг один раз в день. В группе пациентов, принимавших периндоприл/индапамид, увеличения дозы не потребовалось у 34 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

пациентов по сравнению с 20 % в группе принимавших эналаприл.

По окончании лечения значения индекса массы левого желудочка снизились более значительно в группе индапамид + периндоприл (-10,1 г/м^2) по сравнению с группой эналаприла (-1,1 г/м^2).

Наилучший эффект в отношении значений индекса массы левого желудочка достигался при применении более высоких доз комбинации периндоприла и индапамида.

В отношении снижения значений АД разница между группами составила 5,8 мм рт.ст. для систолического АД и 2,3 мм рт.ст. для диастолического АД соответственно – в пользу группы комбинации индапамид + периндоприл.

В исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучалось влияние снижения АД на частоту возникновения макрососудистых (смерть вследствие кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и микрососудистых осложнений (возникновение или ухудшение течения нефропатии и заболеваний глаз) у пациентов, принимавших комбинацию индапамид + периндоприл по сравнению с плацебо, на фоне стандартной терапии, а также принимавших гликлазид модифицированного высвобождения в сравнении со стандартной терапией, направленной на поддержание уровня глюкозы в крови в пределах нормальных значений.

После 4,3 лет терапии относительный риск возникновения макро- и микрососудистых осложнений снизился на 9 % в группе, принимавшей комбинацию индапамид + периндоприл. Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска смертности на 14 %, смерти вследствие кардиоваскулярных причин на 18 % и развития почечных осложнений на 21 % в группе пациентов, получающих комбинацию индапамид + периндоприл по сравнению с плацебо. В подгруппе пациентов с артериальной гипертензией показано значимое снижение на 9 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений в группе, принимавшей комбинацию индапамид + периндоприл, по сравнению с плацебо.

В данной группе также значительно снизился относительный риск смертности (на 16 %), смерти вследствие кардиоваскулярных причин (на 20 %) и развития почечных осложнений (на 20 %) у пациентов, получающих комбинацию индапамид + периндоприл по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне интенсивного гликемического контроля.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Двойная блокада РААС

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с АРА II).

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

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значительного положительного влияния на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных осложнений и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, ОПН и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание 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.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Амлодипин + индапамид + периндоприл

Комбинированное применение комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих средств.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Амлодипин

Абсорбция

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из ЖКТ. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина. Максимальная концентрация (C_{max}) амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 часов после приема внутрь.

Распределение

Абсолютная биодоступность составляет около 64–80 %. Объем распределения (V_d) составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях в условиях *in vitro* степень связывания амлодипина с белками плазмы крови составляла около 97,5 %.

Биотрансформация

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10 % принятой внутрь дозы амлодипина выводится почками в неизмененном виде, около 60 % – в виде метаболитов.

Элиминация

Конечный T½ из плазмы крови составляет около 35–50 часов, что позволяет принимать амлодипин один раз в сутки.

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста отмечается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению показателей AUC и T½. Увеличение AUC и T½ у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

У пациентов с нарушением функции печени данные о применении амлодипина ограничены, наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению T½ и AUC примерно на 40–60 %.

Индапамид

Абсорбция

Индапамид быстро и полностью всасывается в ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 1 час после приема препарата внутрь.

Распределение

Степень связывания с белками плазмы крови составляет 79 %.

Биотрансформация и элиминация

T½ составляет 14–24 часа (в среднем 18 часов). Повторный прием индапамида не приводит к его кумуляции. Выводится в виде неактивных метаболитов, в основном почками (70 % от принятой внутрь дозы) и через кишечник (22 %).

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика индапамида не изменяется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Периндоприл

Абсорбция

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь (активным метаболитом периндоприла является периндоприлат). T½ периндоприла из плазмы крови составляет 1 час. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать один раз в сутки, утром перед приемом пищи.

Распределение

V_d свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Степень связывания периндоприлата с белками плазмы крови (в основном с АПФ) составляет около 20 % и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

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

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный T½ свободной фракции составляет около 17 часов, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Линейность/нелинейность

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Выведение периндоприлата замедленно у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Подбор дозы необходимо проводить с учетом степени тяжести почечной недостаточности (КК в плазме крови).

Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пациенты с нарушением функции печени

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

Репродуктивные исследования на крысах и мышах показали задержку родов, увеличение продолжительности родов и снижение выживаемости детенышей при дозировках, примерно в 50 раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека в пересчете на мг/кг.

Не выявлено влияния на фертильность крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки за 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сут (в 8 раз* превышающая максимальную рекомендуемую дозу для человека 10 мг на 1 мг/м^2). В другом исследовании на крысах, в котором самцов крыс лечили амлодипина бесилатом в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека в пересчете на мг/кг, было обнаружено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности сперматозоидов и количества сперматозоидов, количество зрелых сперматид и клеток Сертоли.

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточных дозировок 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, не было обнаружено признаков канцерогенности. Самая высокая доза (для мышей аналогична максимальной рекомендуемой клинической дозе 10 мг в пересчете на мг/м^2 для мышей, а для крыс в два раза*) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс. Исследования мутагенности не выявили эффектов, связанных с наркотиками, ни на генном, ни на хромосомном уровне.

Индапамид

Самые высокие дозы, вводимые перорально различным видам животных (в 40–8000 раз превышающие терапевтическую дозу), показали усиление мочегонных свойств индапамида. Основные симптомы отравления во время исследований острой токсичности индапамида, вводимого в/в или внутрибрюшинно, были связаны с фармакологическим действием индапамида, т. е. брадипноэ и периферической вазодилатации.

Индапамид дал отрицательный результат в отношении мутагенных и канцерогенных свойств.

Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксического или тератогенного действия на крысах, мышах и кроликах.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Фертильность не нарушалась ни у самцов, ни у самок крыс.

Периндоприл

В исследованиях хронической пероральной токсичности (крысы и обезьяны) органом-мишенью являются почки с обратимыми повреждениями.

Мутагенность не наблюдалась в исследованиях *in vitro* или *in vivo*.

Исследования репродуктивной токсикологии (крысы, мыши, кролики и обезьяны) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы АПФ как класс вызывают неблагоприятное воздействие на позднее развитие плода, приводя к гибели плода и врожденным последствиям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и увеличение пери- и постнатальной смертности. Фертильность не нарушалась ни у самцов, ни у самок крыс. В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах не наблюдалось канцерогенности.

Индапамид + периндоприл

Комбинация индапамид + периндоприл обладает несколько большей токсичностью, чем ее компоненты по отдельности. Комбинация, по-видимому, не приводит к потенцированию нарушению функции почек у крыс. Однако, данная комбинация по сравнению с периндоприлом вызывает желудочно-кишечную токсичность у собак и усиливает токсическое действие на самок крыс. Тем не менее, эти НР проявляются при дозах, соответствующих очень высокому индексу безопасности в сравнении с используемыми терапевтическими дозами.

В доклинических исследованиях, проведенных отдельно с периндоприлом и индапамидом, не было выявлено генотоксического, канцерогенного или тератогенного потенциала.

* При массе пациента 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция хлорид гексагидрат

Крахмал прежелатинизированный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Натрия гидрокарбонат

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

1, 2, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок (по 10 таблеток) или 1, 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по применению 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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»,

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001097)-(РГ-RU)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.12.2024 № 27398
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 3 августа 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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