Инструкция по применению
Дальнева таблетки 10 мг + 8 мг 90 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: КРКА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Амлодипин+Периндоприл
Количество в упаковке: 90
Дозировка действующего вещества: 10 мг+8 мг

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки с фаской, с риской на одной стороне, от белого до почти белого цвета.

Действующее вещество

Амлодипин+Периндоприл

Состав

На 1 таблетку 10 мг + 8 мгДействующие вещества:Амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 13,870 мг, эквивалентно амлодипину 10 мгПериндоприла эрбумин А субстанция-гранулы 42,000 мг, содержит периндоприла эрбумин 8 мгВспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия, натрия гидрокарбонат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Величина абсорбции амлодипина и периндоприла при применении комбинированного лекарственного препарата Дальнева® существенно не отличается от таковой при применении их в качестве монопрепаратов.АмлодипинПосле приема

внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.Максимальная концентрация (Cmax) амлодипина в плазме крови достигается через 6- 12 часов после приема препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет 64-80 %. Объем распределения - примерно 21 л/кг. В исследованиях in vitro было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.Конечный период полувыведения (T1/2) из плазмы крови составляет 35-50 часов, что позволяет принимать препарат один раз в сутки.Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10 % принятой дозы амлодипина выводится в неизмененном виде и 60 % почками - в виде метаболитов. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.Время достижения Cmax (TCmax) амлодипина в плазме крови не различается у пациентов пожилого возраста и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Увеличение AUC и T1/2 у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.У пациентов с нарушением функции почек изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Возможно незначительное удлинение T1/2.Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к удлинению T1/2 и увеличению AUC приблизительно на 40- 60 %.ПериндоприлПосле приема внутрь периндоприл быстро всасывается и достигает Cmax в плазме крови в течение 1 часа. T1/2 периндоприла из плазмы крови составляет приблизительно 1 час. Периндоприл не обладает фармакологической активностью, является пролекарством. 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. Cmax в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.Прием пищи уменьшает биодоступность периндоприла, поэтому препарат следует принимать один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от величины принятой внутрь дозы.Объем распределения свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови (в основном с АПФ) составляет 20 % и зависит от его концентрации. Периндоприлат выводится почками, T1/2 несвязанной фракции составляет примерно 17 часов, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток после приема внутрь.Выведение периндоприлата замедлено у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»), поэтому наблюдение за такими пациентами должно

включать в себя регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в плазме крови.Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в два раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому не требуется коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания

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

Способ применения и дозы

Внутрь, по одной таблетке один раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза лекарственного препарата Дальнева® подбирается после ранее проведенного подбора доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и стабильной стенокардией.При терапевтической необходимости доза лекарственного препарата Дальнева® может быть изменена на основании индивидуального подбора доз отдельных компонентов: амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг или амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг, или амлодипин 5 мг + периндоприл 8 мг, или амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг. Максимальная суточная доза: амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг.Особые группы пациентовПациенты с нарушением функции почекЛекарственный препарат Дальнева® может применяться у пациентов с КК равным или более 60 мл/мин.Лекарственный препарат Дальнева® противопоказан к применению у пациентов с КК менее 60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции печениНеобходимо уменьшить начальную дозу препарата Дальнева® до содержащей наименьшую дозу амлодипина (т. е. до 1 таблетки амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг или амлодипин 5 мг + периндоприл 8 мг).Дети и подросткиЛекарственный препарат Дальнева® не следует назначать детям и подросткам младше 18 лет, так как отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Противопоказания

Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ). Наследственный /идиопатический ангионевротический отек. Одновременное применение с алискиреном и лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»). Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека. Экстракорпоральная терапия, ведущая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел «Особые указания»). Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.). Шок (включая кардиогенный). Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз аорты). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. Почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин). Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьПрепарат Дальнева® противопоказан при беременности. АмлодипинБезопасность применения амлодипина при беременности не установлена. В экспериментальных исследованиях на животных фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата установлены при применении его в высоких дозах. Применение при беременности возможно только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и когда заболевание несет больший риск для матери и плода.ПериндоприлПрименение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в I триместре беременности (см. раздел «Особые указания»). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во II и III триместрах беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).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 Дальнева® и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При установлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния костей черепа и функции почек плода/ребенка.Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).Период грудного вскармливанияПрепарат Дальнева® не рекомендован для применения в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери, чтобы принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата.АмлодипинАмлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученной младенцем, была оценена с межквартильным диапазоном 3-7%, но не более 15%. О влиянии амлодипина на новорожденных неизвестно. Решение о продолжении/прекращении терапии или грудного вскармливания следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от приема амлодипина для матери.ПериндоприлВследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.Фертильность:АмлодипинУ некоторых пациентов, получавших БМКК, были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В исследовании на крысах были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.ПериндоприлНе выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.БеременностьПрепарат Дальнева® противопоказан при беременности.АмлодипинБезопасность применения амлодипина при беременности не установлена.В экспериментальных исследованиях на животных фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата установлены при применении его в высоких дозах. Применение при беременности возможно

только в случае отсутствия более безопасной альтернативы и когда заболевание несет больший риск для матери и плода.ПериндоприлПрименение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в I триместре беременности (см. раздел «Особые указания»). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во II и III триместрах беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).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 Дальнева® и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При установлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и при необходимости назначить другую терапию.Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния костей черепа и функции почек плода/ребенка.Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).Период грудного вскармливанияПрепарат Дальнева® не рекомендован для применения в период грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери, чтобы принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата.
АмлодипинАмлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученной младенцем, была оценена с межквартильным диапазоном 3-7%, но не более 15%. О влиянии амлодипина на новорожденных неизвестно. Решение о продолжении/прекращении терапии или грудного вскармливания следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от приема амлодипина для матери.ПериндоприлВследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.Фертильность:АмлодипинУ некоторых пациентов, получавших БМКК, были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В исследовании на крысах были выявлены нежелательные влияния на

фертильность у самцов.ПериндоприлНе выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

Побочные действия

а. Резюме профиля безопасности Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла и амлодипина в виде монотерапии: отек, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), дисгевзия (извращение вкуса), парестезия, нарушения зрения (включая диплопию), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия (и симптомы, связанные с этим), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение частоты и характера стула, диарея, запор, кожный зуд, кожная сыпь, экзантема, припухлость в области суставов (припухлость в области лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения. б. Перечень нежелательных реакций Перечисленные ниже нежелательные реакции, отмеченные при проведении клинических исследований и/или пострегистрационном применении в монотерапии периндоприлом и амлодипином, приведены в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). Нежелательные реакции представлены в виде таблицы *Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований. Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) при одновременном применении с другими ингибиторами АПФ. СНСАДГ можно считать очень редким возможным осложнением, связанным с лечением ингибиторами АПФ, в том числе с периндоприлом.

Передозировка

Информация о передозировке препаратом Дальнева® отсутствует. АмлодипинИнформация о передозировке амлодипином ограничена.Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т. ч. с развитием шока и летального исхода).Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 часа после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, возвышенное положение нижних конечностей, контроль гемодинамических показателей и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия. Для восстановления тонуса сосудов - применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению), для устранения последствий блокады кальциевых каналов - внутривенное введение раствора кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.ПериндоприлДанные о передозировке периндоприлом ограничены.Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция легких, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма - промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением ОЦК.При выраженном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, при необходимости провести мероприятия по восстановлению ОЦК (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида). Также возможно внутривенное введение катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока. При брадикардии, резистентной к терапии, может потребоваться имплантация электрокардиостимулятора. Необходим динамический контроль общего состояния, концентрации креатинина и содержания электролитов в плазме крови.

Взаимодействие с другими препаратами

АмлодипинНерекомендуемые сочетания лекарственных средствДантролен (внутривенное введение)У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием БМКК, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии. Сочетания лекарственных средств, требующие особого вниманияИндукторы

изофермента CYP3A4: при одновременном применении с индукторами изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому необходимо контролировать АД и корректировать дозу как во время, так и после их одновременного применения, особенно в случае применения с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного).Ингибиторы изофермента CYP3A4: одновременный прием амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина в плазме крови. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с чем может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.У пациентов, принимающих амлодипин одновременно с кларитромицином, повышен риск развития артериальной гипотензии. Следует проводить тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принимающих периндоприл одновременно с кларитромицином.Сочетания лекарственных средств, требующие вниманияАмлодипин усиливает антигипертензивное действие гипотензивных препаратов.Такролимус: существует риск увеличения сывороточной концентрации такролимуса при одновременном применении с амлодипином. Во избежание развития токсических эффектов такролимуса при одновременном применении этих препаратов требуется мониторинг сывороточной концентрации такролимуса и коррекция его дозы при необходимости. Циклоспорин: исследования по изучению взаимодействия циклоспорина с амлодипином у здоровых добровольцев или других групп населения не проводились, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 % до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля сывороточной концентрации циклоспорина у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.Симвастатин: при одновременном применении нескольких доз амлодипина по 10 мг и симвастатина 80 мг было отмечено увеличение экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с изолированным приемом симвастатина. У пациентов, принимающих препарат Дальнева® в дозировке амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг или амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг, следует ограничить прием симвастатина до 20 мг в сутки.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.Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin — мишень рапамицина млекопитающих): ингибиторы

mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.Одновременное применение бета-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол) и альфа- и бета-адреноблокатора карведилола при ХСН: повышает риск развития артериальной гипотензии и ухудшения течения ХСН у пациентов с неконтролируемой или латентнопротекающей ХСН (усиление инотропного эффекта). Кроме этого, бета- адреноблокаторы могут уменьшить чрезмерную рефлекторную сердечную симпатическую активацию на фоне сопутствующей ХСН.При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию тасонермина в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль концентрации тасонермина в плазме крови и коррекция дозы при необходимости.Другие комбинации лекарственных средствПрепараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.При одновременном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).В ходе клинических исследований лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина.Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.ПериндоприлДанные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакодинамика», «Противопоказания», «Особые указания»).Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемиюНекоторые препараты могут увеличивать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм, в том числе фиксированная комбинация сульфаметоксазола и триметоприма (ко-тримоксазол). Сочетание этих препаратов повышает риск развития гиперкалиемии. Циклоспорин: при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином возможно развитие гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.Гепарин: возможно повышение содержания калия в сыворотке крови. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови. Одновременное применение противопоказаноАлискирен и лекарственные препараты, содержащие алискиренОдновременное применение ингибиторов АПФ с

лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов, (см. раздел «Противопоказания»), Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.Экстракорпоральная терапияЭкстракорпоральные методы лечения, ведущие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых), или аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса гипотензивных препаратов.Ингибиторы нейтральной эндопептидазыПри одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.Нерекомендуемые сочетания лекарственных средствАлискирен и лекарственные препараты, содержащие алискиренУ пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшение функции почек и повышение частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одновременное назначение ингибиторов АПФ и АРА IIПо имеющимся литературным данным, у пациентов с установленным диагнозом атеросклероза, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел «Особые указания»). ЭстрамустинОдновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)При одновременном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития

гиперкалиемии (см. раздел «Особые указания»).Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид. эплеренон) и соли калияОбычно содержание калия в плазме крови остается в пределах нормы, при этом у некоторых пациентов, получаюших ингибиторы АПФ, может развиться гиперкалиемия. Применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена, эплеренона или амилорида), калийсодержащих заменителей поваренной соли, других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении периндоприла с другими препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), так как известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому одновременное применение периндоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.Препараты литияПри одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты (тяжелые нейротоксические эффекты). Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).Сочетания лекарственных средств, требующие особого вниманияГипогликемические средства (инсулин, производные сулъфонилмочевины)Согласно данным, полученным в эпидемиологических исследованиях, ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины с риском развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в первые недели одновременного применения и у пациентов с нарушением функции почек. Калийнесберегающие диуретикиУ пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и/или сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться выраженное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.При АГ у пациентов с гиповолемией или сниженным содержанием солей на фоне терапии диуретиками диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.При применении диуретиков в случае ХСН

ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно, после уменьшения дозы одновременно применяемого калийнесберегающего диуретика.Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина в плазме крови) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.Калийсберегающие диуретики (применение эплеренона, спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ)При лечении ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % у пациентов, ранее получавших ингибиторы АПФ и «петлевые» диуретики, существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.Перед началом применения данной комбинации лекарственных препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек.Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в плазме крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем. РацекадотрилСообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).Тканевые активаторы плазминогенаВ обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).НПВП, включая высокие дозы ацетилсатициловой кислоты (⩾3 г в сутки)Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.Сочетания лекарственных средств, требующие вниманияИнгибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) (глиптины), например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптинОдновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности ДПП-IV глиптином. СимпатомиметикиМогут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.Препараты золотаПри применении ингибиторов АПФ, в том

числе периндоприла, у пациентов, получающих внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны нитритоидные реакции с частотой возникновения «редко» (симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию).Аллопуринол, иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамидОдновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском развития лейкопении, особенно у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек.Средства для общей анестезииОдновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к антигипертензивному эффекту. Препарат Дальнева®Сочетания лекарственных средств, требующие особого вниманияБаклофенВозможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости провести коррекцию дозы амлодипина.Сочетание препаратов, требующее вниманияГипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататорыВозможно усиление антигипертензивного эффекта периндоприла и амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактидСнижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин. доксазозин. тамсулозин, теразозин) Усиление антигипертензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии.АмифостинВозможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии Усиление антигипертензивного действия и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

Особые указания

Особые указания, относящиеся к периндоприлу и амлодипину, применимы и к лекарственному препарату Дальнева®.АмлодипинЭффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.Сердечная недостаточностьЛечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью.При применении амлодипина у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. БМКК, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с ХСН, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.Печеночная недостаточностьУ пациентов с нарушением функции печени T1/2 и AUC амлодипина увеличиваются.

Рекомендации по дозированию препарата не установлены. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.Пациенты пожилого возрастаУ пациентов пожилого возраста увеличение дозы следует проводить с осторожностью (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»). Почечная недостаточностьПациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.Митральный стеноз/аортальный стеноз /ГОКМПАмлодипин противопоказан пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка.Синдром «отмены»Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения препаратом Дальнева® желательно проводить постепенно, уменьшая дозу препарата. Амлодипин не предотвращает развитие синдрома «отмены» при резком прекращении приема бета-адреноблокаторов. Периферические отекиНезначительно или умеренно выраженные периферические отеки были наиболее частым нежелательным явлением амлодипина в клинических исследованиях. Частота возникновения периферических отеков возрастает с увеличением дозы (при применении амлодипина в дозе 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в сутки отеки возникали соответственно у 1,8 %, 3 % и 10% пациентов). Следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением амлодипина, от симптомов прогрессирования левожелудочковой сердечной недостаточности. ПрочееНеобходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен). ПериндоприлГиперчувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке)При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Это может произойти в любой период. При появлении этих симптомов применение препарата Дальнева1' должно быть немедленно прекращено, пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если ангионевротический отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно или для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и летальному исходу. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 мл или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.У пациентов, в

анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с применением ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития на фоне применения препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»).В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный ангионевротический отек (ангионевротический отек кишечника). При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной сывороточной концентрации С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения применения ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития интестинального ангионевротического отека (см. раздел «Побочное действие»).При одновременном применении ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, темсиролимусом, эверолимусом, сиролимусом) или ДПП-IV (глиптинами, включая вилдаглиптин) повышается риск развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка, сопровождающийся/не сопровождающийся нарушением функции дыхания) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).Следует проявлять осторожность в начале терапии рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, темсиролимусом, эверолимусом, сиролимусом) или глиптинами, включая вилдаглиптин, при одновременном применении с ингибиторами АПФ.Анафилактоидные реакции при проведении процедур десенсибилизацииИмеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых. У этих же пациентов анафилактоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном приеме препарата анафилактоидная реакция возникала снова.Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП с помощью декстрана сульфатаВ редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата. Нейтропения/агранулоцитоз. тромбоцитопения и анемияУ пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко.С особой осторожностью периндоприл следует применять у пациентов с системными

заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).Реноваскулярная гипертензияУ пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.Двойная блокада РААСЕсть данные, свидетельствующие о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Если терапия с помощью двойной блокады РААС признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД. Противопоказано применение ингибиторов АПФ одновременно с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).Первичный гиперальдостеронизмПациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к гипотензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Поэтому прием препарата не рекомендован.Артериальная гипотензияИнгибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск выраженного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью АГ с высокой активностью ренина (см. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии лекарственным препаратом Дальнева®.Подобный

подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.Митральный стеноз/аорталъный стеноз/ГОКМППериндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, ГОКМП), а также у пациентов с митральным стенозом.Нарушение функции почекПациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»).У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. У некоторых пациентов с АГ без признаков поражения сосудов почек возможно повышение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном назначении периндоприла с диуретиком, обычно незначительное и преходящее. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.Нарушение функции печениВ 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 активности «печеночных» ферментов в плазме крови на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата (см. раздел «Побочное действие») и обратиться к врачу.Этнические различияУ пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне применения ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов негроидной расы с АГ чаще отмечается низкая активность ренина плазмы крови.КашельНа фоне терапии

ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.Хирургические вмешательства/общая анестезияУ пациентов, которым планируется проведение обширного оперативного вмешательства и/или применение средств для общей анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.ГиперкалиемияИнгибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушением функции почек и/или у пациентов, одновременно принимающих препараты, содержащие калий (включая калийсодержащие заменители поваренной соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм или ко-тримоксазол (фиксированная комбинация сульфаметоксазола и триметоприма), и в особенности антагонисты альдостерона или АРА II, возможно развитие гиперкалиемии. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния (в частности, дегидратация, острая декомпенсация ХСН, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли или одновременное применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Пациенты с сахарным диабетомПри назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).Препарат Дальнева®Особые указания, касающиеся амлодипина и периндоприла, относятся и к лекарственному препарату Дальнева®. Применение препарата Дальнева® у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:В связи с возможностью возникновения головокружения, сонливости и других побочных эффектов на фоне применения

препарата Дальнева®, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.Хранить в недоступном для детей месте.