МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002695- 051115
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

АПРОВАСК®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 150 мг, 10 мг + 150 мг, 5 мг + 300 мг, 10 мг + 300 мг

лекарственная форма, дозировка

САНОФИ-АВЕНТИС де Мексико С.А. де С.В., Мексика

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 051115 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Частота нежелательных явлений/реакций (НЯ/НР), о которых сообщалось в клинических исследованиях по применению комбинации с фиксированными дозами ирбесартана и амлодипина (клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO), в клинических исследованиях по применению ирбесартана и при его постмаркетинговом применении, а также в клинических исследованиях по применению амлодипина, определялась по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) следующим	**Побочное действие** Частота нежелательных явлений/реакций (НЯ/НР), о которых сообщалось в клинических исследованиях по применению комбинации с фиксированными дозами ирбесартана и амлодипина (клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO), в клинических исследованиях по применению ирбесартана и при его постмаркетинговом применении, а также в клинических исследованиях по применению амлодипина, определялась по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) следующим образом: очень часто

образом: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %, частота неизвестна - по имеющимся данным нельзя оценить частоту встречаемости НЯ/НР.	≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %, частота неизвестна - по имеющимся данным нельзя оценить частоту встречаемости НЯ/НР.
Частота НР, о которых сообщалось при постмаркетинговом применении препарата, определялась как «частота неизвестна», так как сведения об этих НР поступали из спонтанных сообщений, без указания количества пациентов, принимавших препарат.	Частота НР, о которых сообщалось при постмаркетинговом применении препарата, определялась как «частота неизвестна», так как сведения об этих НР поступали из спонтанных сообщений, без указания количества пациентов, принимавших препарат.
В клинических исследованиях по сравнению комбинаций с фиксированными дозами ирбесартан/амлодипин с монотерапией ирбесартаном или амлодипином виды и частота возникающих во время лечения нежелательных явлений, возможно, связанных с изучаемым лечением, были подобны таковым, которые наблюдались в проведенных ранее клинических исследованиях или в постмаркетинговых сообщениях при монотерапии ирбесартаном и амлодипином. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением были периферические отёки, главным образом, связанные с амлодипином.	В клинических исследованиях по сравнению комбинаций с фиксированными дозами ирбесартан/амлодипин с монотерапией ирбесартаном или амлодипином виды и частота возникающих во время лечения нежелательных явлений, возможно, связанных с изучаемым лечением, были подобны таковым, которые наблюдались в проведенных ранее клинических исследованиях или в постмаркетинговых сообщениях в монотерапии ирбесартаном и амлодипином. Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением были периферические отёки, главным образом, связанные с амлодипином.
Нежелательные явления, наблюдавшиеся во время лечения и, возможно, связанные с исследуемым препаратом в клинических исследованиях ирбесартана/амлодипина (I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO)	*Нежелательные явления, наблюдавшиеся во время лечения и, возможно, связанные с исследуемым препаратом в клинических исследованиях ирбесартана/амлодипина (I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO)*
Фиксированная комбинация	*Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин*

ирбесартан/амлодипин	*Общие расстройства и нарушения в месте введения*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Часто:* периферические отёки, отёки.
Часто: периферические отёки, отёки.	*Нечасто:* астения.
Нечасто: астения.	*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	*Нечасто:* вертиго.
Нечасто: вертиго.	*Нарушения со стороны сердца*
Нарушения со стороны сердца	*Часто:* ощущение сердцебиения.
Часто: ощущение сердцебиения.	*Нечасто:* синусовая брадикардия.
Нечасто: синусовая брадикардия.	*Нарушения со стороны нервной системы*
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто:* головокружение, головная боль, сонливость.
Часто: головокружение, головная боль, сонливость.	*Нечасто:* парестезия.
Нечасто: парестезия.	*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	*Нечасто:* эректильная дисфункция.
Нечасто: эректильная дисфункция.	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Нечасто:* кашель.
Нечасто: кашель.	*Нарушения со стороны сосудов*
Нарушения со стороны сосудов	*Часто:* ортостатическая гипотензия.
Часто: ортостатическая гипотензия.	*Нечасто:* чрезмерное снижение АД.
Нечасто: чрезмерное снижение АД.	*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	*Часто:* отечность десен.
Часто: отечность десен.	*Нечасто:* тошнота, боли в верхней части живота, запор.
Нечасто: тошнота, боли в верхней части живота, запор.	*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Часто:* протеинурия.
Часто: протеинурия.	*Нечасто:* азотемия, гиперкреатининемия.
Нечасто: азотемия, гиперкреатинемия.	*Нарушения со стороны обмена веществ и*

Нарушения со стороны обмена веществ и питания *Нечасто:* гиперкалиемия. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Нечасто:* «тугоподвижность» суставов, артралгия, миалгия. *Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении ирбесартана в клинических исследованиях (включая клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO) и при его постмаркетинговом применении* *Нарушения со стороны иммунной системы* *Частота неизвестна:* реакции повышенной чувствительности (аллергические реакции). *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *Частота неизвестна:* гиперкалиемия. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *Часто:* вертиго. *Частота неизвестна*: тиннитус. *Нарушения со стороны нервной системы* *Часто:* головокружение, головная боль*. *Нечасто:* ортостатическое головокружение. * частота встречаемости головной боли в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Нарушения со стороны сердца* *Нечасто:* тахикардия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Частота неизвестна*:	*питания* *Нечасто:* гиперкалиемия. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Нечасто:* «тугоподвижность» суставов, артралгия, миалгия. *Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении ирбесартана в клинических исследованиях (включая клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO) и при его постмаркетинговом применении* *Нарушения со стороны иммунной системы* *Частота неизвестна:* реакции повышенной чувствительности (аллергические реакции). *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *Частота неизвестна:* гиперкалиемия. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *Часто:* вертиго. *Частота неизвестна*: тиннитус. *Нарушения со стороны нервной системы* *Часто:* головокружение, головная боль*. *Нечасто:* ортостатическое головокружение. * частота встречаемости головной боли в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Нарушения со стороны сердца* *Нечасто:* тахикардия. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Частота неизвестна*: лейкоцитокластический васкулит. *Нарушения со стороны дыхательной*

лейкоцитокластический васкулит. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Нечасто:* кашель. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* тошнота/рвота, боли в верхней части живота, нарушения со стороны языка, включая дисгевзию (извращение вкуса), глоссодиния (ощущение жжения и болезненности в языке), глоссит (воспаление языка). *Нечасто:* диарея, диспепсия, изжога. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *Частота неизвестна*: желтуха, повышение показателей функциональных «печеночных» проб, гепатит. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Нечасто:* алопеция. *Частота неизвестна:* ангионевротический отёк, крапивница. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* *Частота неизвестна:* миалгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *Частота неизвестна:* нарушение функции почек, включая отдельные случаи почечной недостаточности у пациентов с факторами риска ее развития. *Нарушения со стороны половых органов и*	*системы, органов грудной клетки и средостения* *Нечасто:* кашель. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *Часто:* тошнота/рвота, боли в верхней части живота, нарушения со стороны языка, глоссодиния (ощущение жжения и болезненности в языке). *Частота неизвестна*: дисгевзия (извращение вкуса). *Нечасто:* диарея, диспепсия, изжога. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *Частота неизвестна*: желтуха, повышение показателей функциональных «печеночных» проб, гепатит. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Нечасто:* алопеция. *Частота неизвестна:* ангионевротический отёк, крапивница. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* *Частота неизвестна:* миалгия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *Частота неизвестна:* нарушение функции почек, включая отдельные случаи почечной недостаточности у пациентов с факторами риска ее развития. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *Нечасто*: эректильная дисфункция.

молочной железы *Нечасто*: эректильная дисфункция. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Часто:* повышенная утомляемость*, отёки. *Нечасто:* боли в грудной клетке. *Частота неизвестна:* астения. *- частота встречаемости повышенной утомляемости в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций* *Нечасто:* падения. *Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении амлодипина в клинических исследованиях (включая клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO)* *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Очень редко:* тромбоцитопения. *Нарушения со стороны иммунной системы* *Очень редко:* аллергические реакции. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *Очень редко:* гипергликемия. *Нарушения психики* *Нечасто:* бессонница, лабильность настроения. *Нарушения со стороны нервной системы* *Часто:* головокружение, головная боль*, сонливость. *Нечасто:* гипестезия, парестезия, тремор,	*Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Часто:* повышенная утомляемость*, отёки. *Нечасто:* боли в грудной клетке. *Частота неизвестна:* астения. *- частота встречаемости повышенной утомляемости в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций* *Нечасто:* падения. *Нежелательные явления, наблюдавшиеся при применении амлодипина в клинических исследованиях (включая клинические исследования I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO)* *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *Очень редко:* тромбоцитопения. *Нарушения со стороны иммунной системы* *Очень редко:* аллергические реакции. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *Очень редко:* гипергликемия. *Нарушения психики* *Нечасто:* бессонница, лабильность настроения. *Нарушения со стороны нервной системы* *Часто:* головокружение, головная боль*, сонливость. *Нечасто:* гипестезия, парестезия, тремор, извращения вкуса, синкопальные состояния. *Очень редко:* периферическая нейропатия. * - частота встречаемости головной боли в

извращения вкуса, синкопальные состояния. *Очень редко:* периферическая нейропатия. * - частота встречаемости головной боли в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Нарушения со стороны органа зрения* *Нечасто:* зрительные расстройства. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения.* *Нечасто:* звон в ушах, вертиго. *Нарушения со стороны сердца* *Часто:* ощущение сердцебиения. *Очень редко:* инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия). *Нарушения со стороны сосудов* *Часто:* «приливы» крови к коже с чувством жара, покраснение кожных покровов*. *Нечасто:* чрезмерное снижение АД. *Очень редко:* васкулит. * - частота встречаемости покраснения кожных покровов в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Часто:* кашель. *Нечасто:* одышка, ринит. *Очень редко:* покашливание. *Нарушения со стороны пищеварительной системы* *Часто:* тошнота, боли в животе,	исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Нарушения со стороны органа зрения* *Нечасто:* зрительные расстройства. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения.* *Нечасто:* звон в ушах, вертиго. *Нарушения со стороны сердца* *Часто:* ощущение сердцебиения. *Очень редко:* инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия). *Нарушения со стороны сосудов* *Часто:* «приливы» крови к коже с чувством жара, покраснение кожных покровов*. *Нечасто:* чрезмерное снижение АД. *Очень редко:* васкулит. * - частота встречаемости покраснения кожных покровов в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO была оценена как *«нечасто».* *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *Часто:* кашель. *Нечасто:* одышка, ринит. *Очень редко:* покашливание. *Нарушения со стороны пищеварительной системы* *Часто:* тошнота, боли в животе, глоссодиния, глоссит. *Нечасто:* диспепсия, рвота, изменение ритма дефекации, сухость слизистых оболочек

глоссодиния, глоссит. *Нечасто:* диспепсия, рвота, изменение ритма дефекации, сухость слизистых оболочек полости рта. *Очень редко:* панкреатит, гастрит, гиперплазия десен. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *Очень редко:* гепатит, желтуха и повышение активности «печеночных» ферментов (главным образом, связанное с холестазом). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Часто:* контактный дерматит. *Нечасто:* кожная сыпь, зуд, пурпура, повышенное потоотделение, изменение пигментации кожи (появление обесцвеченных участков кожи), алопеция. *Очень редко*: ангионевротический отёк, многоформная эритема, крапивница. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Нечасто:* артралгия, мышечные судороги, миалгия, боли в спине. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *Нечасто:* увеличение частоты мочеиспускания, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *Нечасто:* импотенция, гинекомастия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения*	полости рта. *Очень редко:* панкреатит, гастрит, гиперплазия десен. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *Очень редко:* гепатит, желтуха и повышение активности «печеночных» ферментов (главным образом, связанное с холестазом). *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *Часто:* контактный дерматит. *Нечасто:* кожная сыпь, зуд, пурпура, повышенное потоотделение, изменение пигментации кожи (появление обесцвеченных участков кожи), алопеция. *Очень редко*: ангионевротический отёк, многоформная эритема, крапивница. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *Нечасто:* артралгия, мышечные судороги, миалгия, боли в спине. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *Нечасто:* увеличение частоты мочеиспускания, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *Нечасто:* импотенция, гинекомастия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *Часто:* повышенная утомляемость, отёки*, периферические отёки. *Нечасто:* боли в грудной клетке, астения,

Часто: повышенная утомляемость, отёки*, периферические отёки. *Нечасто:* боли в грудной клетке, астения, чувство недомогания, боли. *Редко*: отёки лица. * - по данным исследований I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO частота встречаемости отеков: *«нечасто».* *Лабораторные и инструментальные данные* *Нечасто:* увеличение массы тела, снижение массы тела.	чувство недомогания, боли. *Редко*: отёки лица. * - по данным исследований I-ADD, I-COMBINE и I-COMBO частота встречаемости отеков: *«нечасто».* *Лабораторные и инструментальные данные* *Нечасто:* увеличение массы тела, снижение массы тела.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами ***Комбинация ирбесартана и амлодипина*** На основании фармакокинетических исследований, в которых ирбесартан и амлодипин принимались по отдельности и в комбинации, отсутствовали фармакокинетические взаимодействия между ирбесартаном и амлодипином. Не проводилось исследований по лекарственным взаимодействиям препарата Апроваск® с другими лекарственными средствами. ***Ирбесартан*** На основании данных исследований *in vitro* не должно ожидаться возникновения никаких взаимодействий с препаратами, чей метаболизм осуществляется с помощью следующих изоферментов цитохрома Р450: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Ирбесартан преимущественно	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Комбинация ирбесартана и амлодипина*** На основании фармакокинетических исследований, в которых ирбесартан и амлодипин принимались по отдельности и в комбинации, отсутствовали фармакокинетические взаимодействия между ирбесартаном и амлодипином. Не проводилось исследований по лекарственным взаимодействиям препарата Апроваск® с другими лекарственными средствами. ***Ирбесартан*** На основании данных исследований *in vitro* не должно ожидаться возникновения никаких взаимодействий с препаратами, чей метаболизм осуществляется с помощью следующих изоферментов цитохрома Р450: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4. Ирбесартан преимущественно

метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, однако во время клинических исследований по взаимодействию, когда ирбесартан принимался одновременно с варфарином, который метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.	метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, однако во время клинических исследований по изучению взаимодействия, когда ирбесартан принимался одновременно с варфарином, который метаболизируется с помощью изофермента CYP2C9, никаких значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось.
Фармакокинетические показатели ирбесартана не нарушаются при его одновременном применении с нифедипином и гидрохлоротиазидом.	Фармакокинетические показатели ирбесартана не нарушаются при его одновременном применении с нифедипином и гидрохлоротиазидом.
Ирбесартан не изменяет фармакокинетику симвастатина, который метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, или дигоксина (субстрата Р-гликопротеина).	Ирбесартан не изменяет фармакокинетику симвастатина, который метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4, или дигоксина (субстрата Р-гликопротеина).
Комбинация препарата Апроваск® с препаратами, содержащими алискирен, противопоказана у пациентов с сахарным диабетом или умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.	Комбинация препарата Апроваск® с препаратами, содержащими алискирен, противопоказана у пациентов с сахарным диабетом или умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.
Ингибиторы АПФ: Применение препарата Апроваск® в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано прочим пациентам.	*Ингибиторы АПФ:* Применение препарата Апроваск® в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано другим пациентам.
На основании опыта применения других препаратов, которые воздействуют на РААС, одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или соли, содержащей калий, может увеличить сывороточную концентрацию калия.	На основании опыта, полученного при применении других лекарственных средств, влияющих на РААС, одновременное применение ирбесартана с препаратами калия; заменителями соли, содержащими калий; калийсберегающими диуретиками или

У пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией (вследствие приема диуретиков) или с нарушением функции почек одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) совместно с АРАII, включая ирбесартан, может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих АРАII и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. Литий: на фоне совместного применения ирбесартана с препаратами лития было описано повышение концентраций лития в плазме крови и токсическое действие лития. У пациентов, принимающих ирбесартан совместно с препаратами лития, следует контролировать концентрации лития в плазме крови. ***Амлодипин*** Амлодипин безопасно сочетался с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, альфа-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, НПВП, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.	другими, способными повышать содержание калия в плазме крови лекарственными средствами (гепарин), иногда может значительно повысить сывороточное содержание калия, что требует тщательного наблюдения за показателями калия плазмы крови у пациентов во время лечения. У пациентов пожилого возраста, пациентов с гиповолемией (вследствие приема диуретиков) или с нарушением функции почек одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) совместно с АРАII, включая ирбесартан, может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Следует периодически контролировать функцию почек у пациентов, одновременно принимающих АРАII и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. *Литий:* на фоне совместного применения ирбесартана с препаратами лития было описано повышение концентраций лития в плазме крови и токсическое действие лития. У пациентов, принимающих ирбесартан совместно с препаратами лития, следует контролировать концентрации лития в плазме крови. ***Амлодипин*** Амлодипин безопасно сочетался с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, альфа-

Данные *in vitro* исследований с человеческой плазмой крови показали, что амлодипин не влияет на связывание с белком дигоксина, фенитоина, варфарина или индометацина. Циметидин: одновременный прием амлодипина и циметидина не нарушал фармакокинетику амлодипина. Грейпфрутовый сок: одновременный прием 250 мг грейпфрутового сока с одной дозой амлодипина 10 мг у 20 здоровых добровольцев не оказывал достоверного влияния на фармакокинетику амлодипина. Силденафил: при сочетанном приеме амлодипина и силденафила каждый из препаратов независимо проявлял свое снижающее АД действие. Аторвастатин: одновременный курсовой прием амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг приводил к недостоверным изменениям фармакокинетических показателей аторвастатина в состоянии достижения C_{ss}. Дигоксин: одновременный прием амлодипина с дигоксином не изменял концентрацию дигоксина в сыворотке крови или почечный клиренс дигоксина у здоровых добровольцев. Варфарин: одновременный прием амлодипина и не изменял протромбиновое время при приеме варфарина. Циклоспорин: фармакокинетические исследования с циклоспорином продемонстрировали, что амлодипин не оказывает достоверного воздействия на	адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, НПВП, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь. Данные *in vitro* исследований с человеческой плазмой крови показали, что амлодипин не влияет на связывание с белком дигоксина, фенитоина, варфарина или индометацина. *Циметидин:* одновременный прием амлодипина и циметидина не нарушал фармакокинетику амлодипина. *Грейпфрутовый сок:* одновременный прием 240 мг грейпфрутового сока с одной дозой амлодипина 10 мг у 20 здоровых добровольцев не оказывал достоверного влияния на фармакокинетику амлодипина. *Силденафил:* при одновременном применении амлодипина и силденафила каждый из препаратов независимо проявлял антигипертензивное действие. *Аторвастатин:* одновременный курсовой прием амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг приводил к недостоверным изменениям фармакокинетических показателей аторвастатина в состоянии достижения C_{ss}. *Дигоксин:* одновременный прием амлодипина с дигоксином не изменял концентрацию дигоксина в сыворотке крови или почечный клиренс дигоксина у здоровых добровольцев. *Варфарин:* одновременный прием амлодипина и не изменял протромбиновое

фармакокинетику циклоспорина.	время при приеме варфарина. *Циклоспорин:* фармакокинетические исследования с циклоспорином продемонстрировали, что амлодипин не оказывает достоверного воздействия на фармакокинетику циклоспорина. *Такролимус:* При одновременном применении такролимуса и амлодипина возможно увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Необходимо контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и при необходимости проводить коррекцию его дозы. *Симвастатин:* одновременное применение амлодипина с симвастатином может увеличивать экспозицию симвастатина, по сравнению с монотерапией симвастатином. При одновременном применении симвастатина и амлодипина необходимо ограничить суточную дозу симвастатина до 20 мг.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.