МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004417-160817
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Амлодипин + Лизиноприл

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав:
1 таблетка содержит:
дозировка 5 мг + 10 мг:
действующее вещество:
амлодипина безилат – 6,95 мг в пересчете на амлодипин – 5 мг,
лизиноприла дигидрат – 10,93 мг в пересчете на лизиноприл – 10 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 124,62 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 5,0 мг; магния стеарат – 1,5 мг; кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил безводный) – 1,0 мг.

дозировка 10 мг + 20 мг:
действующее вещество:
амлодипина безилат – 13,90 мг в пересчете на амлодипин – 10 мг,
лизиноприла дигидрат – 21,86 мг в пересчете на лизиноприл – 20 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 249,24 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 10,0 мг; магния стеарат – 3,0 мг; кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил безводный) – 2,0 мг.

дозировка 5 мг + 20 мг:
действующее вещество:
амлодипина безилат – 6,95 мг в пересчете на амлодипин – 5 мг,
лизиноприла дигидрат – 21,86 мг в пересчете на лизиноприл – 20 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 160,19 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 7,0 мг; магния стеарат – 2,0 мг; кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил безводный) – 2,0 мг.

Описание
Дозировки 5 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской.
Дозировка 5 мг + 20 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические с фаской.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор и блокатор «медленных» кальциевых каналов)

Код АТХ: C09BB03

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Комбинированный препарат, содержащий действующие вещества: лизиноприл и амлодипин.
Лизиноприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).
При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.
Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.
Начало действия – через 1 ч после приема внутрь. Максимальный антигипертензивный эффект определяется через 6 ч и сохраняется в течение 24 ч. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 мес. При резкой отмене препарата не отмечено выраженного повышения АД.
Несмотря на первичный эффект, проявляющийся в воздействии на РААС, эффективен и при артериальной гипертензии с низкой активностью ренина. Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Амлодипин – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие. Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением). У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительный дозозависимый антигипертензивный эффект. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении пациента «лежа» и «стоя»). Ортостатическая гипотензия при назначении амлодипина встречается достаточно редко. Не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 часов, длительность эффекта – 24 часа.

Амлодипин + лизиноприл

Сочетание лизиноприла с амлодипином в одном лекарственном препарате позволяет предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных одним из действующих веществ. Так, БМКК, непосредственно расширяя артериолы, может приводить к задержке натрия и жидкости в организме, и, следовательно, может активизировать РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс.

Фармакокинетика

Лизиноприл

Всасывание

После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), его абсорбция может варьировать от 6 до 60 %. Биодоступность составляет 29 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Почти не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови 90 нг/мл достигается через 6-7 ч. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Выведение

Выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12,6 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2 раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены.

У пациентов с почечной недостаточностью концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови и увеличение периода полувыведения.

Лизиноприл выводится из организма путем гемодиализа.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно и почти полностью (90 %) абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность амлодипина составляет 64 % - 80 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Большая часть амлодипина, находящегося в крови (95 % - 98 %), связывается с белками плазмы крови. Cmax в сыворотке крови наблюдается через 6 - 10 ч. Равновесные концентрации (Css) достигаются после 7 - 8 дней терапии. Средний объем распределения составляет 20 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а меньшая – в крови.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первого прохождения». Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Выведение

Выведение состоит из двух фаз, $T_{1/2}$ конечной фазы 30 - 50 ч. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % – в неизмененном виде, а 20 - 25 % – в виде метаболитов через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин./кг, 0,42 л/ч/кг).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

У пациентов с печеночной недостаточностью удлинение $T_{1/2}$ предполагает, что при длительном применении кумуляция амлодипина в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч).

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

Амлодипин + Лизиноприл

Взаимодействие между действующими веществами, входящими в состав препарата Амлодипин + Лизиноприл, маловероятно. AUC, время достижения и величины максимальной концентрации, периоды полувыведения не претерпевают изменений по сравнению с показателями каждого отдельно взятого действующего вещества. Приём пищи не влияет на всасываемость действующих веществ.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ;
- Повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина;
- Повышенная чувствительность к другим компонентам препарата;
- Ангионевротический отек (отек Квинке);
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- Гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана;
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- Шок (включая кардиогенный);
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой

фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Выраженные нарушения функции почек, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, азотемия, гиперкалиемия, первичный гиперальдостеронизм, нарушения функции печени, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе склеродермия, системная красная волчанка), угнетение костномозгового кроветворения, сахарный диабет, диета с ограничением поваренной соли, гиповолемические состояния (в т.ч. в результате диареи, рвоты), гемодиализ с применением высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®), пожилой возраст, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде РААС).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Амлодипин + Лизиноприл при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременность

При диагностировании беременности прием препарата Амлодипин + Лизиноприл следует немедленно прекратить.

Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения во время I триместра беременности нет.

За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена, поэтому применение амлодипина не рекомендуется во время

беременности.

Период грудного вскармливания

Лизиноприл проникает через плаценту и может выделяться с грудным молоком. Отсутствуют данные, свидетельствующие о выделении амлодипина в грудное молоко. Однако известно, что другие БМКК – производные дигидропиридина, экскретируются с грудным молоком. Применение препарата Амлодипин + Лизиноприл в период кормления грудью не рекомендуется.

Если применение препарата необходимо в период грудного вскармливания, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Амлодипин + Лизиноприл показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг соответственно или до 10 мг и 20 мг соответственно, или до 20 мг и 5 мг соответственно.

Внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза – одна таблетка препарата Амлодипин + Лизиноприл ежедневно.

Максимальная суточная доза – одна таблетка препарата Амлодипин + Лизиноприл.

В начале терапии препаратом Амлодипин + Лизиноприл может развиться симптоматическая артериальная гипотензия, которая чаще возникает у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, вследствие предшествующей терапии диуретиками. Прием диуретиков должен быть прекращен за 2-3 дня до начала терапии препаратом Амлодипин + Лизиноприл. В случаях, когда отмена диуретиков невозможна, начальная доза препарата Амлодипин + Лизиноприл составляет ½ таблетки (5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла) 1 раз в сутки, после приема которой в течение нескольких часов следует обеспечить наблюдение за пациентом из-за возможного развития симптоматической артериальной гипотензии.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с почечной недостаточностью дозы необходимо титровать и определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин. Во время лечения препаратом Амлодипин + Лизиноприл необходимо контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек прием препарата Амлодипин + Лизиноприл необходимо отменить и заменить его на лизиноприл и амлодипин в адекватных дозах.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Выведение амлодипина может быть замедлено у пациентов с нарушением функции печени. Четкие рекомендации по режиму дозирования в таких случаях не установлены, поэтому препарат Амлодипин + Лизиноприл следует назначать с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)
В клинических исследованиях не было обнаружено связанных с возрастом изменений эффективности или профиля безопасности для амлодипина и лизиноприла. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин.

Побочное действие
Частота побочных реакций у пациентов, получавших комбинированный препарат, была не выше, чем у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Побочные реакции соответствовали полученным ранее данным по амлодипину и/или лизиноприлу. Побочные реакции были легкими, транзиторными и редко требовали отмены лечения. Наиболее часто встречающимися побочными реакциями при приеме комбинации препаратов были: головная боль (8 %), кашель (5 %), головокружение (3 %).
Частота побочных реакций приведена отдельно для лизиноприла и амлодипина.
Данные представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов MedDRA	**Частота**	**Нежелательные эффекты лизиноприла**	**Нежелательные эффекты амлодипина**
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Очень редко	Угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатии	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Васкулит, позитивный тест на антинуклеарные антитела	Повышенная чувствительность
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Очень редко	Гипогликемия	Гипергликемия
Психические расстройства	Нечасто Редко	Изменение настроения, нарушения сна Нарушения психики	Бессонница, необычные сновидения, изменение настроения, повышенная возбудимость, депрессия, тревожность Апатия, ажитация

Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль, сонливость	Сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	Системное головокружение, парестезия, дисгевзия, судорожные подергивания мышц конечностей и губ	Синкопе, тремор, дисгевзия, гипестезии, парестезия
	Редко	Спутанность сознания	Мигрень
	Очень редко	-	Периферическая нейропатия, атаксия, амнезия, паросмия
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	-	Расстройства зрения (диплопия, нарушение аккомодации), ксерофтальмия, конъюктивит, боль в глазах
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	-	Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	-	Учащенное сердцебиение
	Нечасто	Инфаркт миокарда, нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, тахикардия, учащенное сердцебиение, усугубление течения ХСН, боль в груди	-
	Редко	-	Усугубление течения ХСН
	Очень редко	-	Инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия
Нарушения со стороны сосудистой системы	Часто	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия	Гиперемия кожи
	Нечасто	Нарушение мозгового кровообращения, синдром Рейно	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия
	Очень редко	-	Васкулит

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Сухой кашель	-
	Нечасто	Ринит	Диспноэ, ринит, носовое кровотечение
	Редко	Одышка	-
	Очень редко	Бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, синусит	Кашель
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Часто	Диарея, рвота	Боль в животе, тошнота
	Нечасто	Боль в животе, тошнота, расстройство пищеварения	Рвота, диспепсия, запор или диарея, сухость во рту, анорексия, жажда
	Редко	Сухость во рту	Повышение аппетита
	Очень редко	Панкреатит, интестинальный ангионевротический отек	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит, холестатическая желтуха	Гепатит, желтуха, холестаз
Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	Аллергические реакции/ ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, кожная сыпь, кожный зуд, фотосенсибилизация	Кожная сыпь, пурпура, кожный зуд, ксеродермия
	Редко	Псориаз, уртикарная сыпь, алопеция	Дерматит
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформ-ная эритема. Вульгарная пузырчатка, повышенное потоотделение, псевдолимфома кожи*	Мультиформная эритема, ангионевротический отек, уртикарная сыпь, повышенное потоотделение, «холодный пот», алопеция, изменение цвета кожи
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Нечасто	-	Артралгия, миалгия, судороги в мышцах, боль в спине, артроз
	Редко	Артралгия, миалгия, артрит	Миастения
Нарушения со стороны почек и	Часто	Нарушение функции почек	-

мочевыводящих путей	Нечасто	-	Расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания
	Редко	Острая почечная недостаточность, уремия	-
	Очень редко	Олигурия/анурия	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Импотенция	Импотенция, гинекомастия
	Редко	Гинекомастия	-
Общие (системные) и местные реакции	Часто	-	Периферические отеки, повышенная утомляемость
	Нечасто	Повышенная утомляемость, астения	Боль в груди, боль, недомогание, астения
Нарушения со стороны лабораторных показателей	Нечасто	Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» ферментов	Увеличение массы тела, снижение массы тела
	Редко	Снижение гемоглобина и гематокрита, эритропения, гипербилирубинемия, гипонатриемия	-
	Очень редко	-	Повышение активности «печеночных ферментов»

* Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

Передозировка

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития

выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе, с развитием шока и летального исхода).
Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой системы, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, контроль объема циркулирующей крови (ОЦК) и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); с целью устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

Лизиноприл
Симптомы: выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.
Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение ОЦК – внутривенное введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК, мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Противопоказанные лекарственные комбинации
Дантролен (для внутривенного введения): у лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена. Экстраполируя имеющиеся данные, следует избегать одновременного применения *дантролена и верапамила*.
Одновременный прием ингибиторов АПФ с *алискиреном и алискиренсодержащими препаратами* 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) увеличивает риск гнперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении
Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов в возрасте от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечалось повышение системной экспозиции амлодипина на 57%. Одновременно применение амлодипина и *эритромицина* у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениями экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22%). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца

неясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол. итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.
Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимавших одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.
Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать АД при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.
Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.
Баклофен усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, требуется контроль АД и, в случае необходимости, коррекция доз гипотензивных препаратов.
Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении
С осторожностью следует применять лизиноприл одновременно с *калийсберегающичи диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, циклоспорином* – повышается риск гиперкалиемии, особенно при нарушенной функции почек. Поэтому данные комбинации следует применять только на основе индивидуального решения врача при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и функции почек.
Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ и с нитратами, бета-адреноблокаторами, а так же усиление их антигипертензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками.
Бета-адреноблокаторы при одновременном применении с амлодипином могут вызвать обострение течения ХСН.
Одновременное длительное применение симвастатина в дозе 80 мг в сутки и амлодипина в дозе 10 мг в сутки ведет к 77 % увеличению экспозиции симвастатина. Рекомендуется снизить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг в сутки.
Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия *антиаритмических средств*, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и

хинидин).
При одновременном применении лизиноприла *с вазодилататорами, барбитуратами, антипсихотическими средствами (нейролептиками), трициклическими антидепрессантами, средствами для общей анестезии, миорелаксантами, БМКК, бетаадреноблокаторами* возможно усиление антигипертензивного эффекта.
Противовирусные средства (ритонавир) увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.
Нейролептики и изофлуран – усиление ангигипертензивного действия производных дигидропиридина.
Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление антигипертензивного действия.
Этанол усиливает действие лизиноприла.
Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.
При совместном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют), возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).
Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.
При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию *тасонермина* в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.
При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами *(НПВП) (в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), ацетилсалициловой кислотой в дозе более 3 г/сутки, эстрогенами, а также симпатомиметиками,* снижается антигипертензивное действие лизиноприла. НПВП, в том числе ЦОГ-2, и ингибиторы АПФ увеличивают содержание калия в сыворотке крови и могут ухудшить функцию почек. Этот эффект обычно обратим.
Лизиноприл замедляет выведение препаратов *лития,* поэтому при одновременном применении происходит обратимое увеличение его концентрации в плазме крови, что может повышать вероятность развития

нежелательных явлений, поэтому следует регулярно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

При одновременном применении с *антацидами и колестирамином* снижается всасывание лизиноприла из ЖКТ.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с *сульфаметоксазолом/триметоприм* сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметоприм, поэтому препарат следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови.

При одновременном применении лизиноприла с *гепарином* возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

При совместном применении лизиноприла с *селективными ингибиторами обратного захвата серотонина* может приводить к выраженной гипонатриемии.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен или АРА II, у пациентов может приводить к двойной блокаде РААС (риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности), поэтому необходимо соблюдать осторожность.

Прочие лекарственные взаимодействия

Амлодипин

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно применять с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина не было обнаружено при совместном применении с НПВП, в том числе и с индометацином. Амлодипин может безопасно применяться с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

При одновременном применении с силденафилом необходим контроль АД (риск развития артериальной гипотензии).

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина в* дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина*

(протромбиновое время).
Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.
В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина..*
Алюминий - или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.
Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид
Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).
Амифостин
Возможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.
Лизиноприл
При одновременном применении с *инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь* повышается риск развития гипогликемии.
При одновременном применении ингибиторов АПФ и *препаратов золота* внутривенно (натрия ауротиамалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.
Совместное применение с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками* может приводить к лейкопении.
Эстрамустин
Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.
Ингибиторы mTOR (mammalion Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)
У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение риска ангионевротического отека.
Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)
Совместное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптинами.
Ингибиторы нейтральной эндопептидазы
Вследствие действия ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП) возрастает активность эндогенных вазодилатирующих веществ, поэтому при одновременном применении лизиноприла с вазодилататорами (омапатрилат, илепатрил), возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Особые указания
Артериальная гипотензия
Выраженное снижение АД с развитием клинических симптомов может наблюдаться у пациентов со снижением объема циркулирующей крови и/или содержания натрия вследствие приема диуретиков, потери жидкости или по другим причинам, например при повышенном потоотделении, длительной рвоте и/или диарее. Необходимо, чтобы восстановление потери жидкости и/или натрия было проведено до начала терапии препаратом Амлодипин +

Лизиноприл. Необходимо мониторировать АД после приема начальной дозы. Подобные состояния относятся к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Аортальный и митральный стеноз

Как и все сосудорасширяющие препараты, препарат Амлодипин + Лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка и стенозом митрального клапана.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдали повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, в большинстве случаев минимальное или транзиторное, более выраженное при одновременном приеме ингибитора АПФ и диуретика. Это наиболее характерно для пациентов с заболеваниями почек в анамнезе.

Для определения оптимальной поддерживающей дозы, необходимо режим дозирования определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин, с одновременным мониторированием функции почек. Препарат Амлодипин + Лизиноприл показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг соответственно или до 10 мг и 20 мг соответственно, или до 20 мг и 5 мг соответственно.

В случае снижения функции почек прием препарата Амлодипин + Лизиноприл следует прекратить и заменить его на монотерапию препаратами в адекватных дозах. Кроме того, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретиков.

Ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани зарегистрированы у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. В этих случаях прием препарата Амлодипин + Лизиноприл следует немедленно прекратить и за пациентом вести тщательное медицинское наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Отек лица, губ и конечностей обычно проходит самостоятельно, тем не менее, для уменьшения выраженности симптомов следует применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. При выявлении отека языка, глотки или гортани, которые являются причиной обструкции дыхательных путей, необходимо срочно начать мероприятия неотложной помощи. К надлежащим мерам относятся: применение 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) подкожно в дозе 0,3 - 0,5 мг или 0,1 мг внутривенно медленно, с последующим применением глюкокортикостероидов (внутривенно) и антигистаминных препаратов и одновременным наблюдением за жизненно-важными функциями.

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, редко наблюдался

интестинальный ангионевротический отек. Эти пациенты предъявляли жалобы на боли в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предшествующего ангионевротического отека лица не наблюдали и активность С-1 эстеразы была в пределах нормы. Интестинальный ангионевротический отек диагностирован по данным компьютерной томографии желудочно-кишечного тракта, или после ультразвукового исследования, или при хирургическом вмешательстве; симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. При проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует учитывать и интестинальный ангионевротический отек.

Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

У пациентов, которым проводился гемодиализ через полиакрилнитриловые мембраны (например, AN 69) и которые одновременно получали ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи анафилактического шока, поэтому необходимо избегать такой комбинации. Пациентам рекомендуется применять либо другой вид диализной мембраны, либо гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Анафилактические реакции у пациентов во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Редко у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП декстрана сульфатом, развивались жизнеугрожающие анафилактические реакции. Такие реакции предотвращали путем отмены приема ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация от осиного или пчелиного яда

Иногда у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, при десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, ос или пчел) развивались анафилактические реакции. Таких жизнеугрожающих ситуаций можно избежать при отмене ингибитора АПФ перед проведением процедуры десенсибилизации.

Воздействие на печень

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита и перерастал в фульминантный некроз печени и в нескольких случаях привел к летальному исходу. Механизм этого синдрома неясен. Пациентам, получающим препарат Амлодипин + Лизиноприл, и у которых развивается желтуха или наблюдается повышение активности «печеночных» ферментов, следует отменить препарат с последующим наблюдением за их состоянием.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина удлинен. В настоящий момент рекомендации по режиму дозирования не разработаны, в связи с чем данный лекарственный препарат следует назначать с осторожностью, предварительно оценив ожидаемую пользу и потенциальный риск лечения.

Нейтропения/агранулоцитоз

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, зарегистрированы нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения встречается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Препарат Амлодипин + Лизиноприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, при проведении иммуносупрессивной терапии, во время лечения аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, при которых в нескольких случаях не был получен ответ на лечение антибиотиками. Во время лечения препаратом Амлодипин + Лизиноприл необходим периодический контроль лейкоцитов (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Кашель

Во время применения ингибиторов АПФ часто регистрировали кашель. Как правило, кашель непродуктивный, постоянный и прекращался после отмены препарата. При дифференциальном диагнозе кашля, надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство/ общая анестезия

У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением объёма циркулирующей крови.

Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек следует провести коррекцию дозы, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдали повышение содержания калия в сыворотке крови. Группу риска по развитию гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, острой сердечной недостаточностью, дегидратацией, метаболическим ацидозом или при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей соли или любых других лекарственных препаратов, приводящих к повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарина). При необходимости одновременного приема с вышеперечисленными препаратами необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Пациентам со сниженной массой тела, пациентам невысокого роста и

пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться уменьшение дозы.

Препарат Амлодипин + Лизиноприл не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться для лечения пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Во время лечения необходим контроль массы тела.

Необходимо поддержание гигиены полости рта и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Острый инфаркт миокарда

Лечение при остром инфаркте миокарда проводят на фоне стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота (в качестве антиагрегантного средства), бета-адреноблокаторы).

Лизиноприл возможно применять совместно с внутривенным введением нитроглицерина или с применением трансдермальных систем нитроглицерина.

ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA

На фоне применения амлодипина у пациентов с ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Двойная блокада РААС

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Пациентам с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионеврогического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

В единичных случаях при проведении ЭКО на фоне применения БМКК, отмечались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что приводило к нарушению их функций.

При безуспешных попытках ЭКО и при исключении других причин бесплодия, следует принимать во внимание вероятность влияния на сперматозоиды БМКК при условии их применения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Применять препарат Амлодипин + Лизиноприл необходимо с осторожностью (риск развития выраженного снижения артериального давления и головокружения). Поэтому в начале лечения рекомендуется избегать управления транспортными средствами, работы с механизмами и выполнения другой работы, требующей повышенной концентрации внимания.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг + 10 мг, 10 мг + 20 мг, 5 мг + 20 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или фольги алюминиевой с термосвариваемым покрытием.

По 30 таблеток в банке полимерной типа БП из полиэтилена низкого давления с крышкой из полиэтилена высокого давления или во флаконе полимерном из полиэтилена низкого давления с крышкой из полиэтилена высокого давления.

Каждую банка или флакон, 3, 5, 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

ЗАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111141, г. Москва, Зеленый проспект, д. 5/12, стр. 1

Адрес производства:

188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, здание цеха № 188,

тел/факс: (812) 309-21-77.

Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителя
ЗАО «Северная звезда»,
188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский,
здание цеха № 188,
тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
ЗАО «Северная звезда» Е.В. Чуглина