МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004417-130122
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лизиноприл АМЛ
торговое наименование лекарственного препарата

таблетки 5 мг + 10 мг, 10 мг + 20 мг и 5 мг + 20 мг
лекарственная форма, дозировка

НАО «Северная звезда», Россия
наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 130122 20____г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания – Повышенная чувствительность к лизи ноприлу 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;	**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;

Старая редакция	Новая редакция
– Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).	– Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); – Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; – Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
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 гиперкалиемии, 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.	**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*. Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими *алискирен,* противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. ***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

Старая редакция	Новая редакция
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 *калий-сберегающими 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	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 *калий-сберегающими 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

Старая редакция	Новая редакция
местном 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. 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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/триметопримом* сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, 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	всасывание лизиноприла из ЖКТ. У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с *сульфаметоксазолом/триметопримом* сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, 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 антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. ***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

Старая редакция	Новая редакция
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 гипремию лица, тошноту, рвоту и снижение АД. Совместное применение с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками* может приводить к лейкопении.	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 гипремию лица, тошноту, рвоту и снижение АД. При совместном применении с препаратами, содержащими ко-*тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)* – повышенный риск развития гиперкалиемии. Совместное применение с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками* может приводить к лейкопении. *Эстрамустин* Одновременное применение может привести к повышению риска побочных эффектов,

Старая редакция	Новая редакция
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 дипептидил-пептидазы 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.	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 дипептидил-пептидазы 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. Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи). При 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. ***Тканевые активаторы плазминогена*** В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**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 Лизиноприл АМЛ. 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 Лизиноприл АМЛ 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 Лизиноприл АМЛ 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	В случае снижения функции почек прием препарата Лизиноприл АМЛ 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 Лизиноприл АМЛ 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 Лизиноприл АМЛ, и у которых развивается желтуха или наблюдается повышение активности

Старая редакция	Новая редакция
«печеночных» ферментов, следует отменить препарат с последующим наблюдение 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.	«печеночных» ферментов, следует отменить препарат с последующим наблюдение 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 Лизиноприл АМЛ 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 Лизиноприл АМЛ 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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 Лизиноприл АМЛ 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	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. Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. *Пациентам с сахарным диабетом* При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

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