

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### АМАПІН-Л

#### **Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить амлодипіну бесилату еквівалентно амлодипіну 5 мг, лізіноприлу дигідрату еквівалентно лізіноприлу 5 мг;  
*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, желатин, крохмаль кукурудзяний, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

#### **Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі, двоопуклі таблетки, білого кольору з лінією розлому з одного боку і гладенькі з іншого боку.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію Код АТХ С09В В03.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Комбінований препарат, що містить дві діючі речовини.

Перша діюча речовина, лізіноприл, належить до групи інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, він знижує рівні ангіотензину-II і альдостерону в плазмі крові й одночасно підвищує рівень брадикініну, який розширює судини. Під його дією знижується периферичний опір судин, артеріальний тиск, а хвилиний об'єм може збільшуватися. Частота серцевих скорочень практично не змінюється, підсилюється нирковий кровотік. У хворих із гіперглікемією лізіноприл бере участь у відновленні порушеної ендотеліальної функції. Антигіпертензивна дія починається через 1 годину після застосування, максимум дії відмічається через 6 годин після застосування. Тривалість дії – 24 години, але це залежить від застосованої дози. Ефективність лізіноприлу зберігається і при тривалому його застосуванні. При перериванні терапії не відмічалось різкого й інтенсивного підвищення артеріального тиску (*rebound effect*).

Хоча первинна дія лізіноприлу здійснюється через систему ренін-ангіотензин-альдостерон, він був ефективний і при низькому рівні реніну.

У хворих на цукровий діабет не відмічали зміни рівня глюкози в крові або підвищення частоти гіпоглікемії. Інший компонент препарату – це амлодипін, антагоніст кальцію, похідне дигідропіридину.

Блокуванням так званих повільних кальцієвих каналів перешкоджає надходженню іонів кальцію через клітинну мембрану в м'язові волокна серця і гладкої мускулатури стінок судин. Під його дією знижується тонус судин (артеріол) і периферичний судинний опір. Розширенням артеріол і зниженням постнавантаження амлодипін реалізує антиангінальну дію. У зв'язку з тим, що він не спричинює рефлекторну тахікардію, знижується потреба міокарда в енергії і у кисні. Амлодипін, імовірно, розширює коронарні судини (артерії і артеріоли) як на здорових, так і на скомпрометованих ділянках серця, поліпшуючи постачання киснем. Амлодипін після перорального введення швидко всмоктується, широко розподіляється в організмі і виділяється повільно, це забезпечує тривалий час дії та робить можливим його одноразове застосування.

У хворих на артеріальну гіпертензію амлодипін в одноразовій добовій дозі клінічно достовірно знижує артеріальний тиск щонайменше впродовж 24 годин як у положенні пацієнта стоячи, так і лежачи.

Дія амлодипіну розвивається повільно, тому ймовірність гострої артеріальної іпотензії мала.

Амлодипін не чинить несприятливої метаболічної дії, не впливає на рівні ліпідів у плазмі крові.

Препарат можна призначати хворим на бронхіальну астму, цукровий діабет і подагру.

Антагоніст кальцію може спричинити підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостерону, а введений до складу препарату лізіноприл забезпечує нормалізацію реакції організму на навантаження сіллю шляхом контррегуляції системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

##### *Фармакокінетика.*

Лізіноприл як активний препарат інгібітору ангіотензинконвертуючого ферменту у незмінній формі

потрапляє у кровообіг. Максимальна концентрація у плазмі крові реєструється приблизно через 6 годин після застосування. Біологічна доступність препарату – 29 %. Не зв'язується з іншими білками плазми крові, крім інгібітору ангіотензинконвертуючого ферменту. В організмі не піддається метаболізму, виділяється із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення – 12,6 години. Вільна частина лізиноприлу швидко виділяється, а та частина, що зв'язана з інгібітором ангіотензинконвертуючого ферменту, виділяється повільніше, що сприяє тривалій дії препарату.

При захворюванні нирок виділення зменшується, тому в такому випадку може виникнути потреба знизити дозу препарату. Лізиноприл піддається гемодіалізу.

Амлодипін після перорального застосування з травного тракту всмоктується повільно, майже стовідсотково. Прийом їжі не впливає на його всмоктування. Максимальна концентрація у плазмі крові визначається через 6-10 годин після застосування. Біологічна доступність амлодипіну близько 64-80 %, об'єм розподілу – близько 20 л/кг. 95-98 % амлодипіну зв'язується з білками плазми крові. Він метаболізується у печінці до неактивного метаболіту. Із сечею виділяється близько 10 % основної речовини і 60 % метаболітів. Елімінація двофазна, період напіввиведення у середньому становить 35-50 годин. Стійка рівноважна концентрація встановлюється після регулярного 7-8-добового застосування. Амлодипін метаболізується в основному в печінці, до неактивних сполук, 10 % виділяється із сечею у незміненому вигляді. Амлодипін не піддається гемодіалізу.

Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові у молодих і літнього віку схожий. У літньому віці виділення амлодипіну трохи знижується, збільшується площа під кривою «концентрація-час» (AUC) і час напіввиведення. При застосуванні в подібних дозах молоді і літнього віку переносили препарат добре, тому літні хворі можуть приймати його у звичайній дозі.

У випадку печінкової патології час напіввиведення амлодипіну подовжується.

При захворюваннях нирок концентрація амлодипіну в плазмі крові і ступінь ураження нирок незалежні.

При застосуванні препарату взаємодії між діючими речовинами не очікується, що підтвердилося фармакокінетичними дослідженнями. Важливі фармакокінетичні показники (AUC, максимальна концентрація, час досягнення максимальної концентрації, час напівжиття) не відрізнялися при застосуванні діючих речовин у комбінації або окремо.

Всмоктування активних інгредієнтів препарату не залежить від прийому їжі.

У зв'язку з тим, що діючі речовини Амапіну-Л тривалий час присутні в організмі, препарат придатний для одноразового застосування на добу.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Есенціальна гіпертензія.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до лізиноприлу або інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), до похідних дигідропіридину або до будь-яких допоміжних речовин препарату; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку після застосування інгібітору АПФ, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; тяжка артеріальна гіпотензія; виражений стеноз аорти або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія, шок (включаючи кардіогенний); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Використання високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрій-2-метилалілсульфонату (наприклад AN 69) при діалізі; двобічний стеноз ниркової артерії або стеноз артерії єдиної нирки; рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л; первинний гіперальдостеронізм. Вагітність, годування груддю, жінки, які планують завагітніти.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Взаємодії, які пов'язані з лізиноприлом.

*Діуретики.* На початку застосування комбінації лізиноприлу з діуретиками пацієнти можуть періодично відчувати надмірне зниження артеріального тиску при застосуванні лізиноприлу. Можливість розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу може бути зменшена у разі припинення лікування діуретиками перед початком терапії лізиноприлом.

*Калійвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики або замітники солі з вмістом калію* Застосування калійвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків або калійвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушенням функцій нирок. Під час застосування лізиноприлу на тлі діуретиків, що виводять калій, гіпокаліємія, спричинена їх застосуванням, може бути послаблена.

*Літій.* Одночасне застосування літію та лізиноприлу зазвичай не рекомендується. При одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові і зростання токсичності. Одночасне призначення тіазидних діуретиків з інгібіторами АПФ збільшує ризик отруєння літієм і посилює вже підвищений ризик токсичності літію.

*Алкоголь.* Потенціює гіпотензивну дію лізиноприлу.

*Алопуринол, цитостатики, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід.* При одночасному застосуванні з лізиноприлом можуть спричинити лейкопенію.

*Лікарські засоби, які пригнічують функцію кісткового мозку* При одночасному застосуванні з лізиноприлом підвищують ризик виникнення нейтропенії та/або агранулоцитозу.

*Естрогени.* При одночасному призначенні можливе зменшення гіпотензивного ефекту лізиноприлу за рахунок затримки рідини в організмі.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) з вмістом ацетилсаліцилової кислоти  $\geq 3$  г на добу.* Постійне застосування НПЗЗ може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. НПЗЗ та інгібітори АПФ спричиняють сукупний ефект на підвищення рівня калію у сироватці крові і можуть призвести до погіршення функцій нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. Зрідка може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів із групи ризику, таких як особи літнього віку та пацієнти зі зневодненням організму.

*Інші антигіпертензивні препарати.* Одночасне застосування цих препаратів може підвищити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилаторами може у подальшому знизити артеріальний тиск.

*Трициклічні антидепресанти.* Одночасне застосування деяких анестезуючих медичних засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних препаратів з інгібіторами АПФ може у подальшому призвести до зниження артеріального тиску.

*Симпатоміметичні препарати.* Симпатоміметичні препарати можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Антидіабетичні препарати.* Одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсулін, гіпоглікемічні препарати) можуть посилити ефект зниження глюкози крові з ризиком гіпоглікемії. Виявилось, що це явище з більшою імовірністю має місце впродовж перших тижнів комбінованої терапії та серед пацієнтів із нирковою недостатністю.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати,  $\beta$ -блокатори, нітрати.* Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами,  $\beta$ -блокаторами та/або нітратами.

*Золото.* Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, що може бути дуже тяжкою) після ін'єкції золота (наприклад, натрію ауротиомалату) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

*Взаємодії, які пов'язані з амлодипіном.*

*Інгібітори СYP3A4.* Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів СYP3A4 потужної або помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну. Клінічне значення таких змін може бути вираженішим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічний нагляд за станом пацієнта та підбір дози.

Не рекомендується одночасно застосовувати амлодипін та грейпфрути або грейпфрутовий сік, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність амлодипіну може підвищуватись, що, у свою чергу, призводить до посилення гіпотензивної дії.

*Індуктори СYP3A4.* Інформації щодо впливу індукторів СYP3A4 на амлодипін немає. Одночасне застосування амлодипіну та речовин, що є індукторами СYP3A4 (наприклад, рифампіцин, звіробій), може призводити до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові, тому застосовувати такі комбінації слід з обережністю.

*Дантролен (інфузії).* У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злякисної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злякисної гіпертермії.

*Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.* Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів.

Клінічні дослідження взаємодії препарату показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфірину та циклоспорину.

### **Особливості застосування.**

*Симптоматична артеріальна гіпотензія.*

Може спостерігатися значна симптоматична гіпотензія у хворих з гіпонатріємією та/або гіповолемією у зв'язку з застосуванням діуретиків або від втрати великої кількості рідини з іншої причини (інтенсивне потовиділення, тривале блювання, діарея), суворої безсольової дієти, діалізу, а також у пацієнтів із вираженою ренінзалежною артеріальною гіпертензією.

У пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії слід вести спостереження за параметрами гіпотензивного ефекту після застосування початкової дози. Ці рекомендації стосуються пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У випадку розвитку артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати положення лежачи на спині з припіднятими нижніми кінцівками і поповнити втрату рідини (внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину) при необхідності. Транзиторна артеріальна гіпотензія не є протипоказанням до застосування препарату, і подальше дозування зазвичай не спричинює проблем після підвищення артеріального тиску в результаті збільшення об'єму циркулюючої крові.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском лізиноприл може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Це відомий ефект, і зазвичай він не є причиною для припинення терапії. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може знадобитися зниження дози або припинення застосування лізиноприлу.

До початку курсу терапії необхідно скоригувати гіпонатріємію або гіповолемію і при застосуванні перших доз препарату необхідно стежити за впливом препарату на артеріальний тиск.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, що супроводжується нирковою недостатністю або без останньої, зареєстровані випадки виникнення симптоматичної гіпотензії. Подібні випадки вірогідніші у пацієнтів із тяжкішим ступенем серцевої недостатності внаслідок застосування великих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності.

*Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.*

У разі розвитку гострого інфаркту міокарда заборонено застосовувати лізиноприл, якщо лікування судинорозширювальними препаратами може погіршити гемодинамічний статус пацієнта (наприклад, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче) або у разі кардіогенного шоку. Якщо систолічний артеріальний тиск 120 мм рт. ст. або нижче, низькі дози (2,5 мг/добу) слід застосовувати протягом перших 3 діб після інфаркту. При артеріальній гіпотензії підтримуючі дози слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. При стійкій артеріальній гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години) слід припинити лікування даним препаратом.

*Порушення функції нирок.*

У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу потрібно скоригувати відповідно до показника кліренсу креатиніну пацієнта, а потім – залежно від реакції хворого на лікування. У таких пацієнтів потрібно щоденно контролювати рівень калію у сироватці крові та кліренс креатиніну.

Невелике тимчасове підвищення рівня сечовини в крові й креатиніну може спостерігатися у випадку недіагностованих судинних змін у нирці, особливо на фоні одночасного проведення лікування діуретиками.

У випадку значного зниження функції нирок (кліренс креатиніну (КК) < 30 мл/хв) потрібна підвищена обережність і контроль ниркової функції.

При стенозі ниркової артерії (двобічного або при єдиній нирці якщо є звуження устя ниркової артерії), за наявності гіпонатріємії та/або гіповолемії, а також у разі зниження обсягу циркулюючої крові лізиноприл може призвести до зниження функції нирок з наступним розвитком гострої ниркової недостатності, яка після переривання терапії є оборотною.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, зумовлена застосуванням інгібіторів АПФ, може призвести до зниження функції нирок із наступним розвитком оборотної (після відміни препарату) гострої ниркової недостатності.

Не слід починати лікування у разі розвитку гострого інфаркту міокарда, якщо функція нирок пацієнта знаходиться в зоні ризику (рівень креатиніну в сироватці вище 177 мкмоль/л та/або альбумінурія вище 500 мг/24 год). У разі розвинутого під час лікування порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці вище 265 мкмоль/л або вдвічі вище порівняно з початковим рівнем) лікар повинен розглянути можливість припинення лікування.

*Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.*

У випадку мітрального стенозу аорти або обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії як і всі препарати, що розширюють судини, Амапін-Л необхідно застосовувати з обережністю у пацієнтів при наявності звуження устя кровоносних судин та зі стенозом мітрального клапана.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.*

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, можуть розвиватися нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія і анемія. При нормальній функції нирок і при відсутності ускладнень нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз зворотні та проходять після припинення прийому інгібіторів АПФ. У зв'язку з тим, що однозначно не можна виключити можливість агранулоцитозу, періодично треба контролювати картину крові. Лізиноприл слід застосовувати особливо обережно пацієнтам із захворюванням сполучної тканини з судинними проявами, при проведенні лікування імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, а також при комбінації цих факторів, особливо за наявності вже існуючого порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками. При застосуванні лізиноприлу цій групі пацієнтів рекомендується проводити періодичний моніторинг лейкоцитів, а також слід попередити пацієнта про необхідність інформування лікаря щодо будь-яких ознак інфекції.

*Пацієнти, хворі на цукровий діабет.*

Необхідний більш ретельний контроль рівня глюкози в перший місяць лікування інгібіторами АПФ додатково до попереднього лікування інсуліном або пероральними гіпоглікемічними препаратами.

*Ангіоневротичний набряк.*

При застосуванні будь-якого препарату групи інгібіторів АПФ, як і при застосуванні лізиноприлу, може виникати ангіоневротичний набряк з набряком обличчя, кінцівок, губ, надгортанника і гортані. У такому випадку необхідно негайно перервати застосування препарату, і хворий повинен знаходитися під контролем лікаря до повного зникнення ознак.

Якщо набряк розвивається на обличчі, губах і кінцівках, він, як правило, спонтанно минає, але на зниження інтенсивності його ознак добре впливає застосування антигістамінних препаратів.

Ангіоневротичний набряк з набряком гортані може призвести до летального кінця. Набряк язика, надгортанника або гортані може призвести до закупорення дихальних шляхів, тому треба негайно здійснювати такі терапевтичні заходи: ввести підшкірно 0,1 % розчин адреналіну в дозі 0,3-0,5 мл (0,3-0,5 мг) або 0,1 мл (0,1 мг) повільно внутрішньовенно, після чого треба ввести глюкокортикоїд і антигістамінний препарат під контролем життєво-важливих функцій хворого.

Інтестинальний ангіоневротичний набряк відмічався дуже рідко у пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами АПФ. Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з або без нудоти та блювання); у деяких випадках не спостерігалось перед цим ангіоневротичного набряку обличчя, та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагностика ангіоневротичного набряку повинна включати комп'ютерну томографію або УЗ-діагностику, або огляд хірурга, симптоми повинні зникнути після припинення застосування інгібіторів АПФ. Інтестинальний ангіоневротичний набряк повинен розглядатися при діагностиці у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ та скаржаться на біль у животі.

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть піддаватися підвищеному ризику ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ.

*Хірургічне втручання/загальна анестезія*

При проведенні оперативного втручання або при застосуванні засобів для наркозу, що спричинюють гіпотензію, лізиноприл гальмує компенсаторне вивільнення ангіотензину-II. Гіпотензію, що відзначається в цьому випадку, відповідно до описаного механізму можна усунути введенням 0,9 % розчину натрію хлориду.

#### *Кашель.*

Як правило, кашель спостерігається при лікуванні інгібіторами АПФ. Він сухий, постійний та зникає після відміни терапії інгібіторами АПФ. Спричинений інгібіторами АПФ кашель потрібно розглядати при диференціальній діагностиці кашлю.

#### *Літній вік.*

При застосуванні стандартної дози обох активних інгредієнтів в осіб літнього віку спостерігався вищий рівень цих інгредієнтів у плазмі крові, тому дозу препарату цим хворим треба встановлювати з обережністю, хоча значної різниці в ефективності не відмічалось у молодих і літніх хворих. Коли в літньому віці відбувається зниження функції нирок, лікування препаратом Амапін-Л потрібно проводити відповідно до інструкцій для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Печінкова недостатність.*

Дуже рідко приймання інгібіторів АПФ супроводжувалось синдромом, який починався з холестатичної жовтяниці або гепатиту і призводив до миттєвого некрозу печінки та іноді смерті. Механізм цього синдрому не виявили. Пацієнтам, які приймають Амапін-Л, у яких розвивається жовтяниця, або відмічається підвищення печінкових ферментів необхідно припинити приймання препарату та звернутися по медичну допомогу.

#### *Гіперкаліємія.*

Підвищення рівня калію у сироватці крові було виявлено у деяких пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ. До пацієнтів з ризиком розвитку гіперкаліємії відносяться люди з порушенням функції нирок, цукровим діабетом, гострою серцевою недостатністю, зневодненням, метаболічним ацидозом або супутнім застосуванням калійзберігаючих діуретиків, добавок калію або замінників, які містять солі калію або будь-якої іншої речовини, яка зумовлює збільшення рівня калію у сироватці крові. Якщо необхідно застосовувати супутні вищезазначені засоби, рекомендується проводити регулярний контроль рівня калію в сироватці крові.

#### *Анафілактичні реакції при проведенні гемодіалізу.*

Проведення гемодіалізу мембраною з поліакрил-нітрилу (наприклад, AN 69) хворому, що одержує інгібітор АПФ, може призвести до анафілактичного шоку, тому слід уникати їх одночасного застосування. Слід застосовувати фільтр іншого типу або призначати антигіпертензивний препарат іншої групи.

#### *Анафілактичні реакції під час проведення аферезу ліпопротеїнів низької щільності.*

Рідко пацієнти, які отримували лікування інгібіторами АПФ при проведенні аферезу ліпопротеїнів низької щільності з декстрансульфатом відмічали загрозові для життя анафілактичні реакції. Цієї небезпечної для життя реакції можна уникнути тимчасовим перериванням курсу терапії інгібітором АПФ перед кожним проведенням аферезу.

#### *Десенсибілізація до перетинчатокрилих комах (отрута бджоли, оси).*

У деяких випадках, коли хворий застосовував інгібітор АПФ і проводилася десенсибілізація до перетинчатокрилих комах (отрута бджоли, оси), відмічалась анафілактична реакція. Цієї небезпечної для життя реакції можна уникнути тимчасовим перериванням курсу терапії інгібітором АПФ.

#### *Расова приналежність.*

Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, ефективність препарату підвищується у темношкірих пацієнтів, внаслідок наявності серед них великої кількості хворих на низькоренінову артеріальну гіпертензію порівняно зі світлошкірими.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту є причиною розвитку ангіоневротичного набряку частіше у темношкірих пацієнтів, ніж у світлошкірих.

#### *Літій.*

Не рекомендовано поєднувати препарати літію та лізиноприл.

#### Амлодипін.

Немає даних щодо застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі. З обережністю застосовувати пацієнтам із серцевою недостатністю, у дослідженні у пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (клас III та IV за класифікацією NYNA) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно із застосуванням плацебо.

Період напіввиведення амлодипіну та параметри AUC вищі у пацієнтів із порушенням функції печінки; рекомендацій стосовно доз препарату немає. Тому даній категорії пацієнтів слід розпочинати застосування препарату із найнижчої дози. Слід бути обережними як на початку застосування препарату, так і під час збільшення дози. Пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю може бути необхідним повільний підбір дози. Пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю може бути необхідним підбір дози та ретельне спостереження за станом пацієнта.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних випадків у майбутньому.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

У ході досліджень на тваринах при застосуванні високих доз спостерігалася репродуктивна токсичність. Як і інші інгібітори АПФ, Амапін-Л протипоказаний у період вагітності та жінкам, які планують завагітніти. Після встановлення вагітності лікування препаратом Амапін-Л потрібно припинити відразу, як тільки це можливо (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори АПФ (у тому числі лізиноприл) можуть спричинити ушкодження і летальний наслідок для плода. Прийом інгібіторів АПФ у цей період асоційований із виникненням у плода артеріальної гіпотензії, ниркової недостатності і гіперкаліємії, що може бути вумовлено дією лізиноприлу на ниркову функцію плода.

Передбачається, що ці ефекти проявляються на дев'ятому-дванадцятomu тижні вагітності. Олігогідрамніон може призводити до черепно-лицевої деформації, аномалій розвитку кінцівок, гіпоплазії легень і летального наслідку для плода. Невідомо, чи може застосування лізиноприлу на більш ранніх стадіях вагітності спричинити аналогічні або додаткові побічні дії.

*Період годування груддю.*

Не рекомендується застосування препарату Амапін-Л матерям, які годують груддю, оскільки лізиноприл може проникати у грудне молоко (див. розділ «Протипоказання»). Невідомо, чи проникає амлодипін у грудне молоко.

*Фертильність.*

Повідомлялось про оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїда у деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів. Клінічної інформації щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Застосування препарату (особливо на початку лікування) може впливати на здатність керувати транспортними засобами та виконувати небезпечні види робіт, тому до визначення індивідуальної реакції від подібної діяльності слід утриматися.

***Спосіб застосування та дози.***

Застосовувати препарат пропонується у тому випадку, якщо не вдалося досягти бажаного значення артеріального тиску при монотерапії одним із компонентів препарату.

Доза препарату для дорослих, які не застосовують інші антигіпертензивні препарати, – 1-2 таблетки на добу. У зв'язку з тим, що їжа не впливає на всмоктування діючих речовин, препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

*Хворим, які попередньо застосовували діуретики, пропонується за 2-3 дні до початку терапії препаратом перервати застосування діуретика. Якщо це неможливо, початкова доза препарату становить півтаблетки на добу. У цьому випадку після застосування першої дози препарату доцільно контролювати стан хворого, оскільки може виникнути симптоматична гіпотензія.*

*При порушенні функцій нирок* необхідно знизити початкову дозу препарату, оскільки виділення лізиноприлу відбувається нирками. Підтримуючу дозу необхідно визначати індивідуально, залежно від реакції на препарат і при досить часто проведеному контролі функціональних показників нирок і рівня калію та натрію у сироватці крові.

*При порушенні функцій печінки* виділення амлодипіну з організму може затримуватися. Точно зазначеної дози немає, але таким хворим препарат треба застосовувати з особливою обережністю.

*Діти.*

Дані про безпеку та ефективність застосування амлодипіну й лізиноприлу дітям відсутні. Тому препарат не призначати цій віковій категорії пацієнтів.

### ***Передозування.***

Передозування може призвести до вираженого розширення периферичних судин, яке може супроводжуватися надмірним зниженням артеріального тиску, серцево-судинним шоком, дисбалансом електролітів, нирковою недостатністю, гіпервентиляцією, тахікардією, прискореним серцебиттям, брадикардією, запамороченням, занепокоєнням та кашлем. Повідомлялося про розвиток тривалої системної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком. У таких випадках необхідно проводити симптоматичне лікування, необхідно надати хворому горизонтальне положення на спині з припіднятими нижніми кінцівками, здійснювати контроль роботи серця, контролювати артеріальний тиск і показники обміну електролітів та обміну води, а також провести корекцію цих показників у разі потреби. При тяжкій гіпотензії треба надати хворому горизонтальне положення з піднятими кінцівками і призначити внутрішньовенне введення розчинів для інфузії, але при неефективності цієї терапії необхідно давати судинозвужувальні засоби (вазопресори) периферичної дії, якщо не протипоказано їх застосування. Можлива терапія ангіотензином II, якщо препарат доступний. Для переривання блокування кальцієвих каналів можна вводити внутрішньовенно кальцію глюконат.

При розвитку брадикардії призначати атропін. При брадикардії, стійкій до медикаментозної терапії, може знадобитися встановлення штучного водія ритму. Оскільки амлодипін всмоктується повільно, в деяких випадках може бути ефективним промивання шлунка (або штучно спричинене блювання) та введення сорбентів і натрію сульфату. У ході досліджень з участю здорових добровольців застосування активованого вугілля в інтервалі до 2 годин після застосування 10 мг амлодипіну знизило швидкість всмоктування амлодипіну. Лізиноприл можна видаляти з організму гемодіалізом, але амлодипін через велику здатність з'єднуватись з білком не піддається гемодіалізу. Використання високопроточних поліакрилонітрилових мембран під час діалізу не рекомендується.

### ***Побічні реакції.***

#### ***Лізиноприл.***

*З боку лімфатичної системи та системи крові:* зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, пригнічення кістково-мозкового кровотворення, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*З боку метаболізму:* гіпоглікемія.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, зміни настрою, парестезії, порушення смакових відчуттів, розлади сну, порушення рівноваги, дезорієнтація, сплутаність свідомості, порушення нюху, депресія, непритомність, вертиго.

*З боку серцево-судинної системи:* ортостатичні порушення (включаючи артеріальну гіпотензію), інфаркт міокарда або інсульт (як наслідок значного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком), відчуття посиленого серцебиття, тахікардія, феномен Рейно.

*З боку кістково-м'язової системи* м'язові спазми.

*З боку дихальної системи:* кашель, бронхіт риніт, задишка диспное, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, синусит, глосит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія інфекції верхніх дихальних шляхів.

*З боку травної системи та печінки:* діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль, диспепсія сухість у роті, зменшення апетиту, зміни смаку панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, запор, гепатит, в т.ч. холестатичний або гепатоцелюлярний, жовтяниця, печінкова недостатність.



*З боку шкіри та підшкірної клітковини* висипання, свербіж, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк обличчя, губ, язика, кінцівок, голосової щілини та/або глотки, відчуття жару, гіперемія шкіри кропив'янка, алопеція, псоріаз підсилення потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри може проявлятися такими симптомами, як відчуття жару, біль у м'язах, суглобах, артрит, васкуліт, еозинофілія, лейкоцитоз та/або позитивний аналіз на антинуклеарні антитіла (АНА-титр), прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), фотосенсибілізація, висип. При розвитку тяжкої шкірної реакції слід припинити лікування лізиноприлом і негайно звернутися до лікаря.

*З боку ниркової системи:* дисфункція нирок уремія, гостра ниркова недостатність олігурія/анурія.

*З боку репродуктивної системи:* імпотенція, гінекомастія

*З боку ендокринної системи:* неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, астенія.

*Результати біохімічних лабораторних показників:* підвищення концентрації сечовини, креатиніну, ферментів печінки та калію у сироватці крові підвищення білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія, протеїнурія.

#### Амлодипін.

*З боку крові та лімфатичної системи:* лейкоцитопенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції.

*Порушення метаболізму та аліментарні розлади:* гіперглікемія.

*З боку психіки:* безсоння, зміни настрою (включаючи тривожність), депресія, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* сонливість, запаморочення, головний біль (головним чином на початку лікування), тремор, дисгевзія, синкопе, гіпестезія, парестезія, гіпертонус, периферична нейропатія, екстрапірамідний синдром.

*З боку органів зору:* порушення зору (включаючи диплопію).

*З боку органів слуху та лабіринту:* дзвін у вухах.

*З боку серця:* посилене серцебиття, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь).

*З боку судин:* припливи, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:* диспное, риніт, кашель.

*З боку травної системи:* біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи запор та діарею), сухість у роті, панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатити, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося із холестаазом).

*З боку шкіри та підшкірної тканини* алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, екзантема, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин* набрякання гомілок, артралгія, міалгія, судоми м'язів, біль у спині.

*З боку нирок та сечовидільного тракту:* порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення та стани у місці введення:* набряк, стомлюваність, біль за грудиною, астенія, біль, нездужання.

*Інші:* збільшення або зменшення маси тіла.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у стрипі, по 1 або 3 стрипи в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.**

Плот № 25-27, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Канчигам, Даман – 396210 Фаза II), Індія.