

АМЛИПИН (AMLIPIN) World Medicine C09B B03

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:

табл. п/плен. оболочкой блистер, № 30

Амлодипин 5 мг Лизиноприл 5 мг

№ UA/13455/01/01 от 13.02.2014 до 13.02.2019

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

фармакодинамика. Амлипин — комбинированный антигипертензивный препарат, фармакологические свойства которого обусловлены сочетанием свойств амлодипина (селективный блокатор кальциевых каналов) и лизиноприла (ингибитор АПФ).

Блокируя медленные кальциевые каналы мембраны, амлодипин предотвращает трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Под его действием снижается тонус сосудов (артериол) и ОПСС. За счет расширения артериол и снижения постнагрузки амлодипин оказывает антиангинальное действие. В связи с тем, что амлодипин не вызывает развития рефлекторной тахикардии, при его применении снижается потребность миокарда в кислороде. Амлодипин расширяет как интактные, так и патологически измененные коронарные сосуды, улучшая перфузию миокарда; не имеет неблагоприятных метаболических эффектов.

Лизиноприл снижает уровень ангиотензина II и альдостерона в плазме крови и одновременно повышает уровень брадикинина, который обладает сосудорасширяющим эффектом.

Под действием лизиноприла снижается ОПСС, АД, давление в легочных капиллярах; лизиноприл не влияет на частоту сердечного ритма, при этом возможно увеличение минутного объема и усиление почечного кровотока.

Лизиноприл уменьшает альбуминурию благодаря снижению АД, а также в результате улучшения гемодинамики гломерулярного аппарата и его тканевой структуры. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. У больных с гипергликемией лизиноприл способствует восстановлению нарушенной функции эндотелия.

Фармакокинетика. После приема внутрь амлодипин медленно и почти полностью (90%) всасывается в ЖКТ.

Стах достигается через 6–10 ч.  $T_{1/2}$  в среднем составляет 35–50 ч.

Лизиноприл хорошо абсорбируется в ЖКТ независимо от приема пищи. Биодоступность — 25–50%.

Стах достигается через 6 ч.  $T_{1/2}$  составляет 12 ч.

Длительная циркуляция в организме обоих действующих веществ делает возможным прием препарата 1 раз в сутки.

ПОКАЗАНИЯ:

эссенциальная гипертензия.

ПРИМЕНЕНИЕ:

Ампипин применяют внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи. При необходимости суточную дозу можно повысить вдвое. Максимальная суточная доза для взрослых — 20 мг.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; повышенная чувствительность к производным дигидропиридина и другим компонентам препарата; тяжелая гипотензия; наличие в анамнезе ангионевротического отека после приема ингибитора АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек; со стороны гемодинамики — выраженный стеноз аорты или митрального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия, кардиогенный (сердечный) шок; сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); беременность и период кормления грудью; детский возраст (эффективность и безопасность препарата неизвестны).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

побочные действия обычно преходящие и маловыражены, поэтому прерывают курс терапии редко.

Чаще отмечали головную боль, кашель и головокружение.

Иногда вследствие гиперчувствительности может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, надгортанника и гортани. В таком случае необходимо немедленно прекратить применение препарата, пациент должен находиться под контролем врача до полного исчезновения симптомов.

По системам органов и частоте появления (очень часто:  $\geq 10\%$ ; часто:  $\geq 1\%$ —

Системы органов	Частота появления	Побочные эффекты, связанные с лизиноприлом	Побочные эффекты, связанные с амлодипином
Кровь и лимфатическая система	Очень редко	Подавление функции костного мозга, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатия	Тромбоцитопения
Со стороны иммунной системы	Очень редко	Аутоиммунные расстройства	Повышенная чувствительность
Со стороны обмена веществ	Очень редко	Гипогликемия	Гипергликемия
Со стороны психики	Иногда	Лабильность настроения, нарушения сна	Лабильность настроения, бессонница, потеря сознания
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль	Редко

Сонливость, головокружение, головная боль Иногда Вертиго, парестезия, нарушение вкусовых ощущений Синкопе, тремор, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, парестезия Очень редко Спутанность сознания, депрессия, потеря сознания Периферическая нейропатия Со стороны органа зрения Иногда Расстройства зрения Со стороны органа слуха Шум в ушах Со стороны сердца Часто Иногда Инфаркт миокарда, тахикардия, ощущение сердцебиения Очень редко Инфаркт миокарда, аритмия (включая желудочковую тахикардию и трепетание предсердий) Сосудистые нарушения Часто Ортостатическая гипотензия Покраснение лица (приливы) Иногда Инсульт, феномен Рейно Артериальная гипотензия Очень редко Васкулит Респираторные расстройства Часто Кашель Иногда Ринит Одышка, ринит Очень редко Бронхоспазм, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, синусит Кашель Со стороны пищеварительной системы Часто Диарея, рвота Боль в животе, тошнота Иногда Боль в животе, тошнота, расстройства желудка Рвота, диспепсия, нарушения функции кишечника, сухость во рту Редко Сухость во рту Очень редко Панкреатит, интестинальный ангионевротический отек Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен Со стороны гепатобилиарной системы Очень редко Печеночная недостаточность, гепатит, холестатическая желтуха Гепатит, желтуха, холестаза Со стороны кожи и подкожной клетчатки Иногда Повышенная чувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка или гортани; сыпь, зуд Алопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь Редко Псориаз, крапивница, алопеция Очень редко Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, повышенное потоотделение, лимфоцитомы кожи. Синдромы могут включать один или несколько нижеперечисленных симптомов: лихорадочное состояние, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительные антитела к нуклеиновым кислотам, повышенная СОЭ, эозинофилия или лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления Мультиформная эритема, ангионевротический отек, крапивница Со стороны опорно-двигательного аппарата Иногда Артралгия, миалгия, судороги мышц, боль в спине Со стороны почек и мочевыделительной системы Часто Нарушение функции почек Иногда Расстройства мочевого выделения, никтурия, повышение частоты мочеиспускания Редко Уремия Очень редко Олигурия/анурия Со стороны репродуктивной системы и молочных желез Иногда Импотенция Импотенция, гинекомастия Редко Гинекомастия Общие расстройства Часто Периферические отеки, усталость Иногда Усталость, астения, боль в грудной клетке Боль в грудной клетке, чувство дискомфорта, астения, ухудшение самочувствия, лейкопения Лабораторные параметры Иногда Повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина, гиперкалиемия, повышение уровня печеночных ферментов Уменьшение или увеличение массы тела Редко Снижение уровня гемоглобина и гематокрита, повышение уровня билирубина в плазме крови, гипонатриемия Очень редко Повышение уровня печеночных ферментов

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

гипотензия. Может наблюдаться значительная симптоматическая гипотензия у больных с гипонатриемией и/или гиповолемией в связи с приемом диуретиков или потерей большого количества жидкости по другой причине (интенсивное потоотделение, длительная рвота, диарея). С появлением гипотензии больному необходимо придать горизонтальное положение, при необходимости вводить жидкость (р-р для инфузий, 0,9% р-р натрия хлорида). До начала курса терапии необходимо скорректировать гипонатриемию или гиповолемию и при применении первых доз препарата нужно следить за влиянием препарата на АД.

При цереброваскулярных заболеваниях и ИБС следует учесть, что значительное снижение АД может привести к мозговому инсульту или инфаркту миокарда.

В случае митрального стеноза аорты или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, как и все препараты, расширяющие сосуды, Амлипин необходимо применять с осторожностью у пациентов при наличии сужения устья кровеносных сосудов и со стенозом митрального клапана.

Нарушение функции почек. Небольшое временное повышение уровня мочевины в крови и креатинина могут отмечать в случае недиагностированных сосудистых изменений в почке, особенно на фоне одновременного лечения диуретиками. В случае значительного снижения функции почек (клиренс креатинина При стенозе почечной артерии (двустороннем или единственной почки, если есть сужение устья почечной артерии), наличии гипонатриемии и/или гиповолемии, а также в случае снижения объема циркулирующей крови лизиноприл может привести к снижению функции почек с последующим развитием ОПН, которая после прекращения терапии является обратимой.

Ангионевротический отек. При приеме любого препарата группы ингибиторов АПФ, как и при приеме лизиноприла, может возникать ангионевротический отек лица, конечностей, губ, надгортанника и гортани. В таком случае необходимо немедленно прекратить прием препарата, а пациент должен находиться под контролем врача до полного исчезновения симптомов.

Если отек развивается на лице, губах и конечностях, он, как правило, спонтанно проходит, но на снижение интенсивности его признаков хорошо влияет применение антигистаминных препаратов.

Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к фатальному исходу. Отек языка, надгортанника или гортани может привести к закупориванию дыхательных путей, поэтому следует немедленно осуществить следующие терапевтические мероприятия: ввести п/к 0,1% р-р эпинефрина в дозе 0,3–0,5 мл (0,3–0,5 мг) или 0,1 мл (0,1 мг) медленно в/в, после чего следует ввести ГКС и антигистаминный препарат, контролируя жизненно важные функции пациента.

Интестинальный ангионевротический отек отмечали очень редко у пациентов, которые получали терапию ингибиторами АПФ. Эти пациенты жаловались на боль в животе (с или без тошноты и рвоты); в некоторых случаях

не наблюдали перед этим ангионевротического отека лица, уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагностика ангионевротического отека включает компьютерную томографию, УЗИ или осмотр хирурга, симптомы должны исчезнуть после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность возникновения интестинального ангионевротического отека должна рассматриваться при диагностике у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и жалующихся на боль в животе.

Анафилактические реакции при проведении гемодиализа. Проведение гемодиализа мембраной из полиакрилонитрила (например AN 69) больному, получающему ингибитор АПФ, может привести к анафилактическому шоку, поэтому следует избегать их одновременного применения. Следует применять фильтр другого типа или назначать антигипертензивный препарат другой группы.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП. Редко пациенты, получавшие лечение ингибиторами АПФ при проведении афереза ЛПНП, отмечали угрожающие жизни анафилактические реакции. Этой опасной для жизни реакции можно избежать путем временного прерывания курса терапии ингибитором АПФ перед каждым проведением афереза.

Десенсибилизация к яду перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). В некоторых случаях, когда пациент принимал ингибитор АПФ и проводилась десенсибилизация к яду перепончатокрылых насекомых, была отмечена анафилактическая реакция. Этой опасной для жизни реакции можно избежать временным прерыванием курса терапии ингибитором АПФ.

Гепатотоксичность. Очень редко прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита и приводил к мгновенному некрозу печени и иногда смерти. Механизм этого синдрома не установлен. Пациентам, принимающим Амлипин, у которых развивается желтуха или отмечают повышение уровня печеночных ферментов, необходимо прекратить терапию препаратом и обратиться за медицинской помощью.

При поражении печени Т<sub>1/2</sub> амлодипина увеличивается. В связи с тем, что нет точных данных, больным с поражением печени следует применять лекарственное средство с осторожностью, с индивидуальной оценкой пользы и риска терапии.

Гематологическая токсичность. Очень редко нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению и анемию наблюдали у больных, принимавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов нейтропению отмечали редко. Нейтропения и агранулоцитоз проходят после отмены лечения ингибиторами АПФ. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с коллагенными сосудистыми заболеваниями, получающих иммунодепрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом или имеющих комбинацию этих осложняющих факторов, особенно если уже существуют нарушения функции почек. У некоторых больных развивалась тяжелая инфекция, которая иногда не отвечала на интенсивное лечение антибиотиками. Если Амлипин применяют у таких пациентов, рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов и они должны быть проинформированы о любых признаках инфекции. В связи с тем, что однозначно нельзя исключить возможность агранулоцитоза, периодически следует контролировать картину крови.

Кашель. Как правило, при лечении ингибиторами АПФ отмечают кашель. Он сухой, постоянный и исчезает после отмены терапии ингибиторами АПФ.

Хирургическое вмешательство, анестезия. При обширных хирургических операциях или применении средств для наркоза, вызывающих гипотензию, лизиноприл тормозит компенсаторное высвобождение ангиотензина II. Гипотензию, отмечаемую в этом случае, в соответствии с описанным механизмом можно устранить введением 0,9% р-ра натрия хлорида.

Пожилой возраст. При применении стандартной дозы обоих активных ингредиентов у лиц пожилого возраста наблюдался их высокий уровень в плазме крови, поэтому дозу препарата этим больным нужно устанавливать с осторожностью, хотя значительную разницу в эффективности не отмечали у молодых и пожилых больных.

Гиперкалиемия. Повышение уровня калия в плазме крови было выявлено у некоторых пациентов, которые получают терапию ингибиторами АПФ. К больным с риском развития гиперкалиемии относятся лица с нарушением функции почек, сахарным диабетом, острой сердечной недостаточностью, обезвоживанием, метаболическим ацидозом или сопутствующим применением калийсберегающих диуретиков, добавок калия или заменителей, которые содержат соли калия или любые другие вещества, приводящие к повышению уровня калия в плазме крови. Если необходимо применять вышеупомянутые лекарственные средства, рекомендовано проводить регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Грейпфрутовый сок не изменял фармакокинетику амлодипина.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Применение препарата (особенно в начале лечения) может влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять опасные виды работ, поэтому до определения индивидуальной реакции от

подобной деятельности следует воздержаться.

Применение в период беременности или кормления грудью. Не применяют.

Дети. Не применяют.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:**

взаимодействия, связанные с лизиноприлом

Вещества, которые повышают уровень калия: калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, амилорид, триамтерен), добавки калия или заменители, содержащие соли калия, которые могут повысить его уровень. Гепарин в сочетании с ингибиторами АПФ может привести к гиперкалиемии, особенно у больных с печеночной недостаточностью. Если необходимо применять вышеупомянутые средства с лизиноприлом, рекомендовано проводить регулярный контроль уровня калия в крови и функциональных показателей почек.

Диуретики: при применении лизиноприла с диуретиками антигипертензивный эффект усиливается и наблюдается резкое снижение АД. Лизиноприл снижает выделение калия при одновременном применении с диуретиками.

Другие антигипертензивные средства: одновременное применение этих препаратов может усиливать гипотензивный эффект Амплипина. Одновременное применение с нитроглицерином или другими вазодилататорами может еще больше снизить АД.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, средства для наркоза, анестезии, наркотические средства при одновременном применении с ингибиторами АПФ усиливают гипотензивный эффект.

Этанол усиливает гипотензивный эффект.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты (системные ГКС) могут привести к повышению риска развития лейкопении при применении с ингибиторами АПФ.

Антациды снижают биодоступность при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Антидиабетические: эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических средств (инсулины, пероральные противодиабетические средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Этот эффект обычно возникает в течение первых недель комбинированного лечения, а также у больных с почечной недостаточностью.

НПВП: при долгосрочном применении НПВП, в том числе ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут.) может снижаться антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

НПВП и ингибиторы АПФ дают аддитивный эффект повышения калия в плазме крови и это может привести к ухудшению функции почек. Этот эффект обратим. Редко может возникнуть острая печеночная недостаточность, особенно у больных с нарушениями функции почек, таких как пациенты пожилого возраста или с обезвоживанием.

Литий: лизиноприл может снижать степень выделения лития, поэтому уровень лития в плазме крови необходимо регулярно контролировать.

Золото: нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая приливы; головокружение; артериальная гипотензия, которая может быть тяжелой) возникают чаще при одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов инъекционного золота, например, натрия аурутиомалата.

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Ингибиторы CYP 3A4: исследования у больных пожилого возраста показали, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, вероятно, из-за CYP 3A4 (повышается концентрация в плазме крови приблизительно на 50% и усиливается эффект амлодипина). Возможность того, что более мощные ингибиторы CYP 3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем, не может быть исключена. Требуется осторожность при сочетанном применении с амлодипином.

Индукторы CYP 3A4: сочетанное применение с противосудорожными препаратами (например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицином, лекарственными средствами, содержащими звербой (*Hypericum perforatum*), может привести к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Врачу необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении и наблюдать за пациентом.

Прочее: в качестве монотерапии применение амлодипина сочетанно с тиазидными диуретиками, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, ингибиторами АПФ, нитратами, сублингвальными препаратами нитроглицерина, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидами (алюминия гидроокись, гидроксид магния, диметикон), циметидином, НПВП, антибиотиками и пероральными гипогликемическими средствами является безопасным.

Силденафил не влиял на фармакокинетику амлодипина, но при комбинированном применении амлодипина и силденафила каждый из препаратов независимо друг от друга проявлял гипотензивный эффект.

Амлодипин существенно не влияет на фармакокинетику циклоспорина, аторвастатина.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА:**

может привести к выраженному расширению периферических сосудов, которое может сопровождаться чрезмерным снижением АД, сердечно-сосудистым шоком, дисбалансом электролитов, почечной недостаточностью,

гипервентиляцией, тахикардией, брадикардией, головокружением, беспокойством и кашлем. В таких случаях необходимо проводить симптоматическое лечение, придать больному горизонтальное положение на спине, осуществлять контроль работы сердца, контролировать АД и показатели обмена электролитов и воды, а также осуществлять коррекцию этих показателей в случае необходимости. При тяжелой гипотензии необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми конечностями и назначить в/в введение р-ра для инфузии, при неэффективности такой терапии следует ввести сосудосуживающие средства (вазопрессоры) периферического действия, если не противопоказано их применение. Для прерывания блокады кальциевых каналов можно вводить кальция глюконат.

В связи с тем, что всасывание амлодипина является длительным, промывание желудка может быть эффективным. Лизиноприл возможно удалять из организма с помощью гемодиализа, но амлодипин из-за большой способности связываться с белком не поддается гемодиализу.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:**

при температуре не выше 25 °С в сухом месте.