

## **Склад**

*діючі речовини:* амлодипін, лізиноприл;

1 таблетка містить амлодипіну (у формі амлодипіну бесилату) 5 мг, лізиноприлу (у формі лізиноприлу дигідрату) 5 мг;

*допоміжні речовини:* крохмаль кукурудзяний; кальцію гідрофосфат; лактоза, моногідрат; повідон; магнію стеарат; натрію крохмальгліколят (тип А);

*склад оболонки:* гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид червоний (Е 172), пропіленгліколь.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від червоного до темно-рожевого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів, лізиноприл і амлодипін. Код АТХ С09В В03.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Лізиноприл

Лізиноприл – інгібітор ферменту пептидил-дипептидази. Він інгібує ангіотензин-перетворювальний фермент (АПФ), який каталізує перетворення ангіотензину I у вазоконстрикторний пептид ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Інгібування АПФ призводить до зниження концентрацій ангіотензину II, в результаті чого знижується вазопресорна активність і зменшується секреція альдостерону. Зниження останнього може призводити до збільшення вмісту калію у плазмі крові.

Оскільки вважається, що в основі механізму зниження лізиноприлом артеріального тиску лежить, перш за все, пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний кіназі II, ферменту, який руйнує брадикінін. Чи відіграють підвищені концентрації брадикініну, потужного вазодилататорного пептиду, роль у терапевтичних ефектах лізиноприлу, ще не з'ясовано.

### Амлодипін

Амлодипін – це похідне дигідропіридину (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію), який блокує їх надходження через мембрани у м'язові клітини міокарда та судин. Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений прямим розслаблювальним впливом на гладкі м'язи судин.

Застосування амлодипіну 1 раз на добу щодня призводить до клінічно значущого зниження артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією як у вертикальному, так і в горизонтальному положенні впродовж 24 годин. Внаслідок повільного початку дії швидкий гіпотензивний ефект не настає.

Амлодипін не проявляє будь-якого несприятливого впливу на обмін речовин і концентрацію ліпідів плазми крові і його можна застосовувати при лікуванні хворих на бронхіальну астму, цукровий діабет і подагру.

## *Фармакокінетика.*

### Лізиноприл

#### *Всмоктування*

Після застосування всередину концентрація лізиноприлу у плазмі крові досягає максимуму через 7 годин, хоча у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда спостерігалася тенденція до невеликої затримки в часі досягнення максимальної концентрації у плазмі крові. На підставі даних про виведення із сечею середній ступінь всмоктування лізиноприлу становить приблизно 25 %, варіабельність у різних пацієнтів становить від 6 до 60 % у дослідженому діапазоні доз (від 5 до 80 мг). У пацієнтів із серцевою недостатністю абсолютна біодоступність лізиноприлу знижується приблизно до 16 %. Всмоктування лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

#### *Розподіл та зв'язування з білками*

Лізиноприл не зв'язується з білками плазми крові, за винятком циркулюючого ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Дослідження на щурах показали, що лізиноприл практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

#### *Біотрансформація і виведення*

Лізиноприл не метаболізується в організмі і виводиться у незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому застосуванні ефективний період напіввиведення лізиноприлу становить 12,6 години. Нирковий кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації у плазмі крові має тривалий термінальний період напіввиведення, що не сприяє накопиченню лізиноприлу в організмі. Імовірно, цей термінальний період напіввиведення представляє насичуване зв'язування з АПФ і не має дозозалежного характеру.

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Порушення функцій печінки у пацієнтів із цирозом печінки призвело до зниження всмоктування лізиноприлу (приблизно на 30 % відповідно до даних щодо виведення із сечею), однак вплив лізиноприлу збільшився (приблизно на 50 %) порівняно з таким у здорових добровольців через зниження кліренсу.

### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Порушення функцій нирок знижує виведення лізиноприлу, який виводиться ними, але це зниження стає клінічно значущим тільки при швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв. При легкій і помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) середнє значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшується тільки на 13 %, тоді як при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну від 5 до 30 мл/хв) спостерігається збільшення середнього значення AUC в 4,5 рази. Лізиноприл виводиться з організму при гемодіалізі. Після 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу у плазмі крові знижується у середньому на 60 %, а діалізний кліренс становить від 40 до 55 мл/хв.

### *Пацієнти з серцевою недостатністю*

У пацієнтів із серцевою недостатністю відзначається більша концентрація лізиноприлу у плазмі крові порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення AUC у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення із сечею всмоктування лізиноприлу у них знижується приблизно на 16 % порівняно зі здоровими особами.

### *Пацієнти літнього віку*

У пацієнтів літнього віку спостерігаються більш висока концентрація лізиноприлу в плазмі крові та більш високі значення AUC (більше приблизно на 60 %) порівняно з віковими показниками молодших пацієнтів.

## Амлодипін

### *Всмоктування*

Після застосування терапевтичних доз амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 6–12 годин після застосування. Абсолютна біодоступність становить за оцінками від 64 % до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

#### *Розподіл і зв'язування з білками*

Обсяг розподілу дорівнює приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

#### *Біотрансформація і виведення*

Термінальний період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35–50 годин і відповідає застосуванню амлодипіну 1 раз на добу. Амлодипін інтенсивно метаболізується у печінці до неактивного метаболіту, і лише 10 % початкової сполуки і 60 % метаболітів виводяться із сечею.

#### *Пацієнти із печінковою недостатністю*

Клінічні дані про застосування амлодипіну пацієнтам із печінковою недостатністю дуже обмежені. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення періоду напіввиведення і AUC приблизно на 40–60 %.

#### *Пацієнти літнього віку*

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів практично однакове. У пацієнтів літнього віку відзначена тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення AUC та періоду напіввиведення.

#### *Пацієнти з порушенням функцій нирок*

Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незміненому вигляді з сечею. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем

порушення функцій нирок. Пацієнтам із порушенням функцій нирок можна застосовувати звичайні дози амлодипіну. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

## **Показання**

Есенціальна гіпертензія.

## **Протипоказання**

### Пов'язані з лізиноприлом:

- підвищена чутливість до лізиноприлу, до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або до інших компонентів препарату;
- наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку після застосування інгібіторів АПФ, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- одночасне застосування із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- одночасне застосування зі сакубітрилом/валсартаном. Застосування препарату можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).
- застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад, AN 69);

### Пов'язані з амлодипіном:

- підвищена чутливість до амлодипіну, інших похідних дигідропіридину або до інших компонентів препарату;
- тяжка артеріальна гіпотензія;

- шок (у тому числі кардіогенний шок);
- обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аортального клапана тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда.

Пов'язані з застосуванням комбінації лізиноприл/амлодипін:

- вагітність або період планування вагітності, період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

#### Пов'язані з лізиноприлом

##### *Антигіпертензивні засоби*

Одночасне застосування лізиноприлу з іншими антигіпертензивними засобами (наприклад нітрогліцерин, інші нітрати або інші вазодилататори) може ще більше зменшити артеріальний тиск.

##### *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).*

Дані клінічних досліджень показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом спільного застосування АПФ, БРА II або аліскірену асоціюється з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушеннями функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

##### *Засоби, що можуть посилювати ризик ангіоневротичного набряку*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості

застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад темсиролімус, сиролімус, еверолімус), або інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрил), вілдагліптином або тканинним активатором фібриногену може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

### *Діуретики*

При застосування лізиноприлу з діуретиками антигіпертензивний ефект посилюється та спостерігається різке зниження артеріального тиску. Можливість симптоматичної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу можливо зменшити шляхом відміни діуретика до початку лікування лізиноприлом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

*Добавки калію, калійзберігаючі діуретики, замінники солі, що містять калій або інші засоби, що можуть підвищувати рівень калію у плазмі крові*

Незважаючи на те, що в клінічних дослідженнях вміст калію у плазмі крові зазвичай залишався у межах норми, у деяких пацієнтів спостерігалася гіперкаліємія. Фактори ризику розвитку гіперкаліємії: ниркова недостатність, цукровий діабет II типу та одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, тріамтерен або амілорид), харчових добавок або замінників солі, що містять калій.

Застосування таких препаратів може призвести до гіперкаліємії у поєднанні з інгібіторами АПФ, особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо необхідно застосовувати супутні вищезазначені засоби з лізиноприлом, рекомендується проводити регулярний контроль рівня калію у плазмі крові і функціональних показників нирок.

### *Циклоспорин*



При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином може виникнути гіперкаліємія. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується контроль вмісту калію в плазмі крові.

### *Гепарин*

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. У разі одночасного застосування цих засобів рекомендується контроль вмісту калію в плазмі крові.

### *Препарати літію*

При одночасному застосуванні препаратів літію та інгібіторів АПФ відзначали зворотне підвищення концентрації літію у плазмі крові і токсичність. Одночасне застосування препаратів літію та тiazидних діуретиків може збільшувати ризик розвитку літієвої токсичності і посилювати вже підвищену літієву токсичність на тлі застосування інгібіторів АПФ. Одночасне застосування лізіноприлу і препаратів літію не рекомендується, але у випадку доказаної необхідності застосування даної комбінації необхідно контролювати вміст літію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту $\geq 3$ г/добу*

НПЗЗ (наприклад ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ) можуть послаблювати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок, які застосовують НПЗЗ, одночасне застосування інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію в плазмі крові та подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність. Такі ефекти, як правило, оборотні. Тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитись під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та

періодично протягом такого лікування.

### *Препарати золота*

У пацієнтів, які отримували ін'єкційні препарати, що містять золото (натрію ауротіомалат), і супутню терапію інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл, частіше виникали нітритоїдні реакції (симптоми включають почервоніння обличчя, нудоту, блювання і гіпотензію).

### *Трициклічні антидепресанти/антипсихотичні засоби/анестетики*

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів і антипсихотичних засобів з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження рівня артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Симпатоміметики*

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

### *Антидіабетичні засоби*

Епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні протиглікемічні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Цей ефект зазвичай виникає впродовж перших тижнів комбінованого лікування, а також у пацієнтів із нирковою недостатністю.

### *Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)*

Пацієнти, які супутньо приймають ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), можуть мати підвищений ризик розвитку гіперкаліємії.

### *Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-адреноблокатори, нітрати*

Лізиноприл можна застосувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою у кардіологічних дозах, тромболітиками, бета-адреноблокаторами та/або нітратами.

### *Антациди*

При одночасному застосуванні знижується біодоступність інгібіторів АПФ.

### *Етанол*

При одночасному застосуванні з етанолом посилює гіпотензивний ефект лізиноприлу.

### Пов'язані з амлодипіном

#### *Інгібітори СYP3A4*

Одночасне застосування амлодипіну з сильними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібіторами протеази, азольними фунгіцидами, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного посилення впливу амлодипіну, що також може призвести до підвищення ризику виникнення гіпотензії. Клінічні прояви цих варіацій фармакокінетики можуть бути більш виражені у пацієнтів літнього віку. Таким чином, показаний клінічний контроль з можливою корекцією дози амлодипіну.

#### *Індуктори СYP3A4*

У разі одночасного застосування відомих індукторів СYP3A4 концентрація амлодипіну в плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск і регулювати дозу під час і після одночасного застосування, зокрема, з сильними індукторами СYP3A4 (наприклад, рифампіцин, звіробій звичайний).

Застосування амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів це може призвести до збільшення біодоступності амлодипіну, в результаті чого підвищується

його гіпотензивний ефект.

### *Дантролен (інфузія)*

У ході досліджень на тваринах після застосування верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену спостерігалася фібриляція шлуночків і серцево-судинна недостатність із супутньою гіперкаліємією і подальшим летальним наслідком. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до злоякісної гіпертермії, а також для лікування злоякісної гіпертермії.

### *Такролімус*

Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в плазмі крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлений. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну потрібен регулярний моніторинг рівнів такролімусу в плазмі крові та, у разі необхідності, корекція дозування.

### *mTOR інгібітори*

Такі mTOR інгібітори, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з mTOR інгібіторами він може посилювати вплив останніх.

### *Циклоспорин*

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводили, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалася мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0-40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

## *Симвастатин*

Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Гіпотензивний ефект амлодипіну посилює відповідний ефект інших лікарських засобів, які мають антигіпертензивні властивості.

Амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину або циклоспорину.

### **Особливості щодо застосування**

Препарат призначений для замісної терапії у пацієнтів з адекватним контролем артеріального тиску на тлі одночасного прийому лізиноприлу та амлодипіну у зазначених дозах.

Усі зазначені нижче особливості застосування, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються цього комбінованого препарату.

#### Пов'язані з лізиноприлом

##### *Симптоматична артеріальна гіпотензія*

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. Істотне зниження артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають лізиноприл, може виникати зі зменшенням об'єму циркулюючої крові внаслідок застосування діуретиків, суворої безсольової дієти, діалізу, діареї, блювання, а також у пацієнтів із вираженою ренінзалежною артеріальною гіпертензією.

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

### *Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда*

Лікування лізиноприлом не слід розпочинати у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, схильних до ризику подальшого серйозного погіршення гемодинаміки після лікування вазодилататорами. Це пацієнти із систолічним артеріальним тиском 100 мм. рт. ст. або нижче, або з кардіогенним шоком. Упродовж перших 3 днів після інфаркту міокарда дозу слід зменшити, якщо систолічний артеріальний тиск становить 120 мм. рт. ст. або нижче. Підтримуючі дози слід зменшити

до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм. рт. ст. або нижче. У разі збереження артеріальної гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм. рт. ст. зберігається більше 1 години) лізиноприл слід відмінити.

### *Стеноз аорти та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і при терапії іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка, такою як стеноз аорти або гіпертрофічна кардіоміопатія.

### *Порушення функцій нирок*

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно коригувати залежно від кліренсу креатиніну пацієнта, а потім – залежно від реакції пацієнта на лікування. У таких пацієнтів необхідно вести спостереження за вмістом калію та креатиніну в плазмі крові.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія після початку лікування інгібіторами АПФ може призвести до ще більшого розладу функцій нирок. У таких пацієнтів можливий розвиток гострої ниркової недостатності, як правило, оборотної.

У деяких пацієнтів із двостороннім стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки, які отримували інгібітори АПФ, можливе підвищення концентрації сечовини крові і креатиніну плазми крові, як правило, оборотне після відміни препарату, тому застосування лізиноприлу протипоказано для таких пацієнтів. При наявності у пацієнта також реноваскулярної гіпертензії існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування цих пацієнтів необхідно розпочинати з низьких доз при ретельному медичному нагляді і обережно титрувати дозу. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку зазначених вище станів, їх застосування слід припинити, при цьому функції нирок слід контролювати впродовж перших тижнів терапії лізиноприлом.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без виражених проявів реноваскулярних захворювань спостерігалось підвищення в крові концентрації сечовини і плазматичного креатиніну, у більшості випадків – мінімальне або транзиторне, вираженіше при одночасному застосуванні лізиноприлу та діуретика та найхарактерніше для пацієнтів з попереднім ураженням нирок. Подібний стан може вимагати зниження дози та/або припинення застосування діуретика та/або лізиноприлу.

При гострому інфаркті міокарда не слід розпочинати лікування лізиноприлом пацієнтів із вираженим порушенням функцій нирок (рівень креатиніну в плазмі крові вище 177 мкмоль/л та/або протеїнурія більше 500 мг/добу). Якщо на тлі лікування лізиноприлом розвивається порушення функцій нирок (концентрація креатиніну плазми крові перевищує 265 мкмоль/л або вдвічі перевищує значення до початку лікування), застосування лізиноприлу необхідно відмінити.

### *Протеїнурія*

Відомо про рідкісні випадки протеїнурії у пацієнтів, особливо при зниженні функції нирок або після високих доз лізиноприлу. У разі клінічно значущої протеїнурії (понад 1 г/добу) лізиноприл слід застосовувати лише після оцінки користі від лікування та потенційного ризику і при постійному моніторингу клінічних та біохімічних параметрів пацієнта.

### *Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк*

Повідомляли про поодинокі випадки розвитку ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Дані явища можуть розвинути на будь-якому етапі лікування. У цьому випадку слід негайно відмінити лізиноприл і встановити відповідний нагляд, щоб переконатися у повному зникненні симптомів до виписки пацієнта. Навіть у тих випадках, коли має місце тільки набряк язика без розвитку порушення дихання, може знадобитися тривале спостереження за пацієнтом, оскільки терапії



антигістамінними і кортикостероїдними препаратами може бути недостатньо.

Дуже рідко повідомляли про летальні випадки ангіоневротичного набряку внаслідок набряку гортані або набряку язика. У випадках, коли розвивається набряк язика, голосової щілини або гортані, що з великою імовірністю може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочинати відповідну невідкладну терапію. Вона може включати призначення адреналіну та/або підтримку прохідності дихальних шляхів пацієнта. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

При прийомі інгібіторів АПФ частота виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси набагато вища порівняно з пацієнтами інших рас.

У пацієнтів, в анамнезі яких є ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібітора АПФ, може бути набагато більший ризик розвитку ангіоневротичного набряку, якщо вони отримують інгібітор АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряку дихальних шляхів або язика з або без порушення дихання) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно виявляти обережність на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози препарату. Застосування препарату можна починати лише через 36 годин після прийому

останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі*

Повідомляли про високий ризик розвитку анафілактичних реакцій у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз через мембрани з високою гідравлічною проникністю (наприклад, AN 69) з одночасною терапією інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів слід розглянути використання іншого типу діалізної мембрани або призначення іншої групи гіпотензивних препаратів.

#### *Анафілактоїдні реакції під час ЛНП аферезу*

Анафілактоїдні реакції, що загрожують життю, рідко трапляються при аферезі ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням сульфату декстрану та супутнім застосуванням інгібітора АПФ. Цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібітора АПФ перед кожним аферезом.

#### *Десенсибілізація*

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, отрутою перетинчастокрилих комах), розвивається безперервна анафілактична реакція. У цих же пацієнтів такої реакції вдавалося уникнути, тимчасово відмовившись від інгібіторів АПФ, але вона з'являлася знову при випадковому повторному застосуванні лізиноприлу.

#### *Печінкова недостатність*

Зрідка при лікуванні інгібіторами АПФ спостерігається синдром, який починається холестатичною жовтяницею або гепатитом і прогресує до раптового і такого, що швидко розвивається, некрозу печінки (іноді летального). Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнти, у яких розвинулася жовтяниця або помітно підвищилися печінкові ферменти при прийомі інгібіторів АПФ, повинні припинити прийом лізиноприлу, і їм необхідно призначити відповідне лікування.

## *Нейтропенія/агранулоцитоз*

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, спостерігається нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія. Нейтропенія виникає в рідкісних випадках у пацієнтів з нормальною нирковою функцією і без особливих факторів ризику. Лізиноприл слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із судинним колагенозом, які приймають імунодепресивні засоби, алопуринол, прокаїнамід, або при наявності декількох з цих факторів ризику, особливо при попередньому порушенні функції нирок. У декого з цих пацієнтів спостерігаються серйозні інфекції, які іноді не реагують на інтенсивне застосування антибіотиків. При застосуванні лізиноприлу у таких пацієнтів рекомендується регулярно контролювати лейкоцитарну формулу, а хворих слід проінструктувати щодо необхідності повідомляти свого лікаря про будь-які ознаки інфекції.

## *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Існують дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії і порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійне блокування за допомогою інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

Якщо застосування цих комбінацій вважається абсолютно необхідним, таку терапію потрібно проводити тільки під наглядом фахівця і в умовах ретельного моніторингу функцій нирок, артеріального тиску та рівня електролітів. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати з аліскіреном пацієнтам з діабетичною нефропатією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## *Етнічні відмінності*

Частота розвитку ангіоневротичного набряку на тлі застосування інгібіторів АПФ вища у чорношкірих пацієнтів порівняно з пацієнтами

інших рас. Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у чорношкірих пацієнтів порівняно з пацієнтами інших рас, що, можливо, є наслідком більшої частоти низькоренінової гіпертензії у цих пацієнтів.

### *Кашель*

У зв'язку з застосуванням інгібіторів АПФ виникає кашель. Як правило, це непродуктивний і стійкий кашель, який зникає після відміни терапії. Кашель, спричинений інгібітором АПФ, потрібно також враховувати при диференційованому діагнозі кашлю.

### *Хірургічне втручання/анестезія*

При серйозному хірургічному втручанні або анестезії із застосуванням засобів, що знижують артеріальний тиск, лізиноприл інгібує утворення ангіотензину II, що може призвести до компенсаторної секреції реніну. Якщо артеріальна гіпотензія розвивається в результаті цього механізму, її можна усунути фізичним збільшенням об'єму циркулюючої крові.

### *Гіперкаліємія*

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Цей ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів з порушенням функції нирок та/або у пацієнтів, які застосовують харчові добавки, що містять калій (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), або у пацієнтів, які застосовують інші препарати, що підвищують рівень калію у плазмі крові (наприклад гепарин, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол) і особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Необхідно проявляти обережність при застосуванні калійзберігаючих діуретиків і блокаторів рецепторів ангіотензину пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ. У таких пацієнтів слід контролювати рівень калію в плазмі крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами

та інші види взаємодій»).

### *Застосування пацієнтам з цукровим діабетом*

Необхідний ретельний контроль рівня цукру крові у перший місяць лікування інгібіторами АПФ у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають пероральні цукрознижувальні препарати або інсулін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Літії*

Одночасне застосування літію та лізіноприлу, як правило, не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Вагітність*

Не слід розпочинати терапію інгібіторами АПФ у період вагітності. Крім випадків, коли продовження лікування інгібітором АПФ вважається за необхідне, пацієнтки, які планують завагітніти, повинні бути переведені на альтернативний гіпотензивний засіб зі встановленим профілем безпеки для застосування у період вагітності. При підтвердженні вагітності терапію інгібіторами АПФ необхідно негайно припинити та, у разі потреби, розпочати лікування альтернативними засобами.

### Пов'язані з амлодипіном

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не встановлена.

### *Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю*

Для пацієнтів із серцевою недостатністю амлодипін слід застосовувати з обережністю. У тривалому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (класу III і IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, NYHA) у групі пацієнтів, які отримували амлодипін, набряк легенів реєструвався

частіше, ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо.

Блокатори кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, слід з обережністю призначати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій і летальності у майбутньому.

#### *Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю*

У пацієнтів із печінковою недостатністю відзначаються подовження періоду напіввиведення амлодипіну та підвищення значення AUC, проте відповідні рекомендації щодо дозування не розроблені. Тому застосування амлодипіну слід розпочинати з мінімальної дози в діапазоні дозування, а розпочинати лікування та підвищувати дозу слід з обережністю. У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю можуть знадобитися повільна титрація дози і ретельний нагляд за пацієнтами.

#### *Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю*

Таким пацієнтам амлодипін можна призначати у звичайних дозах. Зміни концентрацій амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться за допомогою діалізу.

#### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Для пацієнтів літнього віку підвищувати дозу слід з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Застереження щодо допоміжних речовин

Лікарський засіб містить лактози, моногідрат, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, лактазним дефіцитом Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

Лікарський засіб містить менше 1 моль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### *Вагітність*

Препарат протипоказано застосовувати вагітним і жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»).

Досвід застосування лізиноприлу та амлодипіну вагітним жінкам в адекватних контрольованих клінічних дослідженнях відсутній. Однак застосування обох активних речовин не рекомендується або протипоказано (інформацію щодо активних речовин див. розділ «Склад»).

Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити, якщо необхідно – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування препарату не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження лікування препаратом визнано за необхідне, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні гіпотензивні засоби з відомим профілем безпеки застосування у період вагітності.

### Застосування лізиноприлу

Епідеміологічні дані про ризик тератогенності, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ у I триместр вагітності, не є переконливими, однак деяке збільшення ризику не виключено. Якщо продовження лікування інгібітором АПФ визнано за необхідне, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні гіпотензивні засоби з відомим профілем безпеки застосування у період вагітності. При підтвердженні вагітності слід негайно припинити лікування інгібітором АПФ і, при необхідності, розпочати альтернативне лікування.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрах вагітності індукує фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння кісток черепа) і неонатальну токсичність

(ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітор АПФ застосовували з II триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок і черепа. За новонародженими і грудними дітьми, матері яких приймали інгібітори АПФ, рекомендується вести ретельний нагляд для своєчасного виявлення артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### Застосування амлодипіну

Безпека застосування амлодипіну для вагітних жінок не встановлена.

Відомо, що у дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність при застосуванні високих доз.

### *Період годування груддю*

Препарат протипоказано застосовувати у період грудного вигодовування (див. розділ «Протипоказання»).

### Застосування лізіноприлу

У зв'язку з тим, що інформація про застосування лізіноприлу у період годування груддю відсутня, слід застосовувати альтернативні препарати зі встановленим профілем безпеки, особливо у разі грудного вигодовування новонародженого або недоношеної дитини (див. розділ «Протипоказання»).

### Застосування амлодипіну

Амлодипін виділяється в грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям, оцінюється з інтерквартильним діапазоном 3–7%, максимум 15%. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий. Препарат протипоказано застосовувати в період грудного вигодовування, слід застосовувати альтернативні лікарські засоби із встановленим профілем безпеки, особливо у разі грудного вигодовування новонародженого або недоношеної дитини (див. розділ «Протипоказання»).



## *Фертильність*

### Застосування лізиноприлу

Дані адекватних контрольованих клінічних досліджень про вплив лізиноприлу на фертильність відсутні.

### Застосування амлодипіну

У деяких пацієнтів, які проходили лікування блокаторами кальцієвих каналів, повідомлялося про випадки оборотних біохімічних змін у голівках сперматозоїдів. Клінічних даних з приводу впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. Відомо, що в одному з досліджень на щурах були виявлені небажані реакції з боку фертильності самців.

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

Препарат може погіршити здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Лізиноприл може спричинити запаморочення, втому, амлодипін – запаморочення, головний біль, втому, нудоту. Слід утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами, доки не буде з'ясована індивідуальна реакція пацієнта на препарат.

### **Спосіб застосування та дози**

Препарат призначений для перорального застосування. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

#### *Дорослі*

Препарат застосовувати у дозі 1 таблетка на добу. При необхідності добову дозу можна збільшити вдвічі. Максимальна добова доза – 2 таблетки.

*Пацієнти з порушенням функції печінки*

Для визначення оптимальної початкової дози і підтримуючої дози у пацієнтів із порушенням функції печінки титрування доз слід провести в індивідуальному порядку, використовуючи окремі компоненти препарату – лізиноприл і амлодипін. Чіткі рекомендації щодо режиму дозування амлодипіну для пацієнтів із порушенням функцій печінки від легкого до помірного ступеня не встановлені, тому застосування слід розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Фармакокінетичних досліджень амлодипіну у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю не проводили. Дозування амлодипіну для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю слід розпочинати з найменшої дози і повільно титрувати до оптимальної дози.

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Для визначення оптимальної початкової дози і підтримуючої дози у пацієнтів із порушенням функції нирок титрування доз слід провести в індивідуальному порядку, використовуючи окремі компоненти препарату – лізиноприл і амлодипін.

Під час застосування препарату слід проводити постійний моніторинг функції нирок, а також вмісту калію і натрію у плазмі крові. У разі порушення функцій нирок застосування препарату слід припинити і замінити терапією окремими складовими з відповідними змінами доз. Амлодипін не виводиться при діалізі.

#### *Пацієнти літнього віку*

Зміни профілю ефективності або безпеки амлодипіну або лізиноприлу залежно від віку не спостерігалось. Для підбору оптимальної підтримуючої дози у пацієнтів літнього віку титрування доз слід провести в індивідуальному порядку, використовуючи вільну комбінацію лізиноприлу та амлодипіну.

#### *Діти.*

Препарат не застосовувати дітям (віком до 18 років).

#### **Передозування**

## Пов'язане з лізиноприлом

Дані про передозування у людини обмежені.

### *Симптоми*

Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть проявлятися артеріальною гіпотензією, циркуляторним шоком, порушенням електролітного балансу, нирковою недостатністю, гіпервентиляцією, тахікардією, прискореним серцебиттям, брадикардією, запамороченням, тривожністю та кашлем.

### *Лікування*

При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. У разі розвитку артеріальної гіпотензії слід покласти пацієнта на спину. Можна також розглянути доцільність інфузійного введення ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. У разі, якщо прийом препарату стався недавно, необхідно провести заходи для виведення лізиноприлу (наприклад, викликати блювання, промити шлунок, ввести сорбенти і натрію сульфат). Лізиноприл можна видалити з системного кровотоку шляхом проведення гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При розвитку брадикардії, стійкої до медикаментозної терапії, показана постановка штучного водія ритму. Необхідний постійний контроль основних показників життєдіяльності, вмісту електролітів і концентрації креатиніну в плазмі крові.

## Пов'язане з амлодипіном

Дані про навмисне передозування у людини обмежені.

### *Симптоми*

Передозування може призвести до надмірної периферичної вазодилатації з рефлекторною тахікардією. Зареєстрована також виражена і тривала системна артеріальна гіпотензія, аж до шоку з

летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

### *Лікування*

При клінічно значущій артеріальній гіпотензії внаслідок передозування амлодипіну необхідно проводити активні заходи з підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий контроль показників серцево-судинної і дихальної систем, покласти пацієнта на спину, піднявши нижні кінцівки (вище голови), і контролювати об'єм циркулюючої крові та діурезу.

Може потребуватися введення вазопресорів для відновлення судинного тонуусу і артеріального тиску за умови відсутності протипоказань до їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може мати позитивний вплив на зворотний розвиток ефектів, спричинених блокадою кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути ефективним промивання шлунка. Відомо, що у дослідженнях з участю здорових добровольців прийом активованого вугілля в інтервалі до 2 годин після прийому 10 мг амлодипіну зменшив швидкість всмоктування амлодипіну.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками плазми крові, діаліз неефективний.

Передозування препаратом може призвести до надлишкової периферичної вазодилатації з вираженою артеріальною гіпотензією та гострою судинною недостатністю, порушень електролітного балансу, ниркової недостатності, гіпервентиляції, тахікардії, прискореного серцебиття, брадикардії, запаморочення, тривожності та кашлю.

Рекомендується проведення симптоматичного лікування (покласти пацієнта на спину, спостереження і, при необхідності, підтримка функцій серцево-судинної і дихальної систем, артеріального тиску, об'єму циркулюючої крові та електролітного балансу, а також концентрації креатиніну в плазмі крові). У разі вираженої артеріальної гіпотензії необхідно покласти пацієнта на спину, піднявши нижні кінцівки на рівень вище голови; якщо введення рідини не дало достатнього результату, може потребуватися підтримуюча терапія у вигляді введення периферичних вазопресорів за умови відсутності протипоказань до їх застосування. Можна також розглянути доцільність інфузійного введення ангіотензину II. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може виявити позитивний вплив на зворотний розвиток ефектів, спричинених блокадою кальцієвих каналів. Оскільки амлодипін всмоктується повільно, в деяких випадках може бути ефективним промивання шлунка. Лізиноприл можна видалити з системного кровотоку шляхом проведення гемодіалізу. Застосування високопроточних поліакрилонітрилових мембран під час діалізу не рекомендується.

### **Побічні ефекти**

Побічні реакції, про які повідомляли, наведені нижче з наступною частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/1000$ ), дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ), невідомо (частоту не можна визначити за наявними даними).

### Пов'язані з лізиноприлом

*З боку крові та лімфатичної системи:*

рідко - зниження рівня гемоглобіну та гематокриту; дуже рідко - пригнічення кістково-мозкового кровотворення, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія.

### *З боку імунної системи:*

дуже рідко – аутоімунні порушення; невідомо – анафілактична/анафілактоїдна реакція.

### *З боку метаболізму та аліментарні розлади:*

дуже рідко – гіпоглікемія.

### *З боку психіки:*

нечасто – зміни настрою, порушення сну, галюцинації; рідко – сплутаність свідомості; невідомо – депресія.

### *З боку нервової системи:*

часто – головний біль, запаморочення; нечасто – вертиго, парестезії, порушення смакових відчуттів, порушення рівноваги, дезорієнтація; рідко – порушення нюху; невідомо – непритомність.

### *З боку серця:*

нечасто – інфаркт міокарда, імовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), відчуття посиленого серцебиття, тахікардія.

### *З боку судин:*

часто – ортостатичні порушення (включаючи артеріальну гіпотензію); нечасто – гостре порушення мозкового кровообігу (інсульт), імовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), феномен Рейно.

### *Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:*

часто – кашель; нечасто – риніт; дуже рідко – бронхоспазм, синусит, глосит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

### *З боку травного тракту:*

часто – діарея, блювання; нечасто – нудота, абдомінальний біль, диспепсія; рідко – сухість у роті, зменшення апетиту, зміни смаку; дуже рідко – панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, запор.

### *З боку гепатобіліарної системи:*

дуже рідко – гепатит холестатичний або гепатоцелюлярний, жовтяниця, печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

### *З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

нечасто – висипання, свербіж; рідко – кропив'янка, алопеція, псоріаз, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк обличчя, губ, язика, кінцівок, голосової щілини та/або глотки (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко – посилення потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лімфоцитоз шкіри.

Повідомляти про симптомокомплекс, який може включати один або декілька з наступних симптомів: пропасниця, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивна реакція на антинуклеарні антитіла (АНА), збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, шкірні висипання, фотосенсибілізація або інші зміни з боку шкіри.

### *З боку нирок та сечовидільного тракту:*

часто – дисфункція нирок; рідко – уремія, гостра ниркова недостатність; дуже рідко – олігурія/анурія.

### *З боку ендокринної системи:*

рідко – неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

### *З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

*Загальні порушення та стани у місці введення:*

нечасто – підвищена втомлюваність, астенія.

*Дослідження:*

нечасто – підвищення концентрації сечовини, креатиніну, ферментів печінки та калію у плазмі крові; рідко – підвищення білірубіну в плазмі крові, гіпонатріємія, протеїнурія.

Пов'язані з амлодипіном

*З боку крові та лімфатичної системи:*

дуже рідко – лейкоцитопенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:*

дуже рідко – алергічні реакції.

*З боку метаболізму та аліментарні розлади:*

дуже рідко – гіперглікемія.

*З боку психіки:*

нечасто – депресія, зміни настрою (включаючи тривожність), безсоння; рідко – сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:*

часто – сонливість, запаморочення, головний біль (головним чином на початку лікування); нечасто – тремор, дисгевзія, синкопе, гіпестезія, парестезія; дуже рідко – гіпертонус, периферична нейропатія; невідомо – екстрапірамідні порушення.

*З боку органів зору:*

часто – порушення зору (включаючи диплопію).



*З боку органів слуху та лабіринту:*

нечасто – дзвін у вухах.

*З боку серця:*

часто – посилене серцебиття; нечасто – аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь); дуже рідко – інфаркт міокарда.

*З боку судин:*

часто – припливи; нечасто – артеріальна гіпотензія; дуже рідко – васкуліт.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:*

часто – диспное; нечасто – кашель, риніт.

*З боку травного тракту:*

часто – біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи діарею та запор); нечасто: блювання, сухість у роті; дуже рідко – панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

*З боку гепатобіліарної системи:*

дуже рідко – гепатити, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося із холестазом).

*З боку шкіри та підшкірної тканин:*

нечасто – алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, екзантема, кропив'янка; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфолювативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість; невідомо – токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин:*

часто – набрякання гомілок, судоми м'язів; нечасто – артралгія, міалгія, біль у спині.

*З боку нирок та сечовидільного тракту:*

нечасто – порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

нечасто – імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення та стани у місці введення:*

дуже часто – набряки; часто – підвищена втомлюваність, астенія; нечасто – біль у грудях, біль, нездужання.

*Дослідження.*

нечасто – збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомляли про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, є надзвичайно важливими. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності**

3 роки.

**Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у сухому та недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

По 10 таблеток у блістері. 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

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

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Džaddecı №50 Ĝunesli Bagdžılar/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

**Заявник**

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.