

Состав

действующие вещества: амлодипин, лизиноприл;

1 таблетка содержит амлодипина (в форме бесилата амлодипина) 5 мг, лизиноприла (в форме лизиноприла дигидрата) 5 мг;

другие составляющие: крахмал кукурузный; кальция гидрофосфат; лактоза, моногидрат; повидон; магния стеарат; натрия крахмалгликолят (тип А);

состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид красный (Е 172), пропиленгликоль.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от красного до темно-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в комбинации с блокаторами кальциевых каналов, лизиноприл и амлодипин. Код АТХ С09В В03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Лизиноприл

Лизиноприл – ингибитор фермента пептидил-дипептидазы. Он ингибирует ангиотензин-преобразовательный фермент (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентраций ангиотензина II, в результате чего снижается вазопрессорная активность и уменьшается секреция альдостерона. Снижение последнего может приводить к увеличению содержания калия в плазме крови.

Поскольку считается, что в основе механизма снижения лизиноприлом АД лежит, прежде всего, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл снижает АД даже у пациентов с артериальной гипертензией с

низким уровнем ренина. АПФ идентичен кинази II, ферменту, который разрушает брадикинин. Сыграют ли повышенные концентрации брадикинина, мощного вазодилаторного пептида, роль в терапевтических эффектах лизиноприла еще не выяснена.

Амлодипин

Амлодипин – это производное дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция), который блокирует их поступление через мембраны в мышечные клетки миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

Применение амлодипина 1 раз в сутки ежедневно приводит к клинически значимому снижению АД у пациентов с артериальной гипертензией как в вертикальном, так и в горизонтальном положении в течение 24 часов. В результате медленного начала действия быстрый гипотензивный эффект не наступает.

Амлодипин не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и его можно применять при лечении больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Фармакокинетика.

Лизиноприл

Всасывание

После применения внутрь концентрация лизиноприла в плазме крови достигает максимума через 7 часов, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдалась тенденция к небольшой задержке при достижении максимальной концентрации в плазме крови. На основании данных о выведении с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет около 25%, вариабельность у разных пациентов составляет от 6 до 60% в исследованном диапазоне доз (от 5 до 80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно до 16%. Всасывание лизиноприла не зависит от приема пищи.

Распределение и связывание с белками

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за исключением циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Исследования на крысах показали, что лизиноприл практически не проникает через

гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация и выведение

Лизиноприл не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде с мочой. При многократном применении эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 часа. Почечный клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет около 50 мл/мин. Снижение концентрации в плазме крови имеет длительный период полувыведения, что не способствует накоплению лизиноприла в организме. Вероятно, этот терминальный период полувыведения представляет насыщенное связывание с АПФ и не носит дозозависимый характер.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нарушение функций печени у пациентов с циррозом печени привело к снижению всасывания лизиноприла (приблизительно на 30% в соответствии с данными по выведению с мочой), однако влияние лизиноприла увеличилось (приблизительно на 50%) по сравнению с таким у здоровых добровольцев из-за снижения клиренса.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функций почек снижает выведение выводимого лизиноприла, но это снижение становится клинически значимым только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин) среднее значение площади под кривой концентрация-время (AUC) увеличивается только на 13%, тогда как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл выводится из организма при гемодиализе. После 4 ч гемодиализа концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем на 60%, а диализный клиренс составляет от 40 до 55 мл/мин.

Пациенты с сердечной недостаточностью

У пациентов с сердечной недостаточностью отмечается большая концентрация лизиноприла в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение AUC в среднем на 125%), но на основании данных о выведении с мочой всасывание лизиноприла у них снижается примерно на 16% по сравнению со здоровыми лицами.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста наблюдается более высокая концентрация лизиноприла в плазме крови и более высокие значения AUC (более примерно на 60%) по сравнению с возрастными показателями младших пациентов.

Амлодипин

Всасывание

После применения терапевтических доз амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 6–12 ч после применения. Абсолютная биодоступность составляет от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение и связывание с белками

Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что около 97,5% амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация и выведение

Терминальный период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 35–50 часов и соответствует применению амлодипина 1 раз в сутки. Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени до неактивного метаболита, и только 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводятся с мочой.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Клинические данные о применении амлодипина пациентам с печеночной недостаточностью очень ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению периода полувыведения и AUC примерно на 40–60%.

Пациенты пожилого возраста

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у пациентов пожилого возраста и младших пациентов практически одинаково. У пациентов пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и периоду полувыведения.

Пациенты с нарушением функций почек

Амлодипин экстенсивно биотрансформируется к неактивным метаболитам. 10% амлодипина выделяется в неизменном виде с мочой. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функций почек. Пациентам с нарушением функций почек можно использовать обычные

дозы амлодипина. Амлодипин не удаляется путем диализа.

Показания

Эссенциальная гипертензия.

Противопоказания

Связанные с лизиноприлом:

- повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или другим компонентам препарата;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека после применения ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- одновременное применение со средствами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²);
- одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном. Применение препарата можно начинать через 36 ч после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).
- применение пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN 69);

Связанные с амлодипином:

- повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина или другим компонентам препарата;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок (в том числе кардиогенный шок);
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например, стеноз аортального клапана тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда.

Связанные с применением комбинации лизиноприл/амлодипин:

- беременность или период планирования беременности, период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Связанные с лизиноприлом

Антигипертензивные средства

Одновременное применение лизиноприла с другими антигипертензивными средствами (например, нитроглицерин, другие нитраты или другие вазодилататоры) может еще больше уменьшить артериальное давление.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем совместного применения АПФ, БРА II или алискирена ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность). .разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Средства, которые могут усугублять риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

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

Диуретики

При применении лизиноприла с диуретиками антигипертензивный эффект усиливается и наблюдается резкое снижение АД. Возможность симптоматической гипотензии при применении лизиноприла может быть уменьшена путем отмены диуретика до начала лечения лизиноприлом (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Добавки калия, калийсберегающие диуретики, заменители соли, содержащие калий или другие средства, способные повышать уровень калия в плазме крови.

Несмотря на то, что в клинических исследованиях содержание калия в плазме крови обычно оставалось в пределах нормы, у некоторых пациентов наблюдалась гиперкалиемия. Факторы риска развития гиперкалиемии: почечная

недостаточность, сахарный диабет II типа и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, триамтерен или амилорид), пищевых добавок или заменителей соли, содержащих калий.

Применение таких препаратов может привести к гиперкалиемии в сочетании с ингибиторами АПФ, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Если необходимо применять сопутствующие средства с лизиноприлом, рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в плазме крови и функциональных показателей почек.

Циклоспорин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином может возникнуть гиперкалиемия. При одновременном применении этих средств рекомендуется контроль содержания калия в плазме крови.

Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином может возникнуть гиперкалиемия. При одновременном применении этих средств рекомендуется контроль содержания калия в плазме крови.

Препараты лития

При одновременном применении лития и ингибиторов АПФ отмечали обратное повышение концентрации лития в плазме крови и токсичность. Одновременное применение препаратов лития и тиазидных диуретиков может повышать риск развития литиевой токсичности и усиливать уже повышенную литиевую токсичность на фоне применения ингибиторов АПФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации необходимо контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/сут.

НПВС (например ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек, применяющих НПВС, одновременное применение ингибиторов АПФ оказывает аддитивный эффект на повышение калия в плазме крови и дальнейшее ухудшение функции почек, включая возможную ОПН. Такие эффекты, как правило, обратимы. Поэтому

такую комбинацию следует применять с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости и под тщательным контролем функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически в течение такого лечения.

Препараты золота

У пациентов, получавших инъекционные препараты, содержащие золото (ауротиомалат натрия), и сопутствующую терапию ингибиторами АПФ, включая лизиноприл, чаще возникали нитритоидные реакции (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию).

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/анестетики

Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АПФ может привести к снижению уровня АД (см. раздел «Особенности применения»).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Антидиабетические средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических средств (инсулины, пероральные противогликемические средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Этот эффект обычно возникает в первые недели комбинированного лечения, а также у пациентов с почечной недостаточностью.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пациенты, сопутствующие котримоксазолу (триметоприм/сульфаметоксазол), могут иметь повышенный риск развития гиперкалиемии.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты.

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в кардиологических дозах, тромболитиках, бета-адреноблокаторах и/или нитратах.

Антациды

При одновременном применении снижается биодоступность ингибиторов АПФ.

Этанол

При одновременном применении с этанолом усиливает гипотензивный эффект лизиноприла.

Связанные с амлодипином

Ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеазы, азольными фунгицидами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному усилению влияния амлодипина. Клинические проявления этих вариаций фармакокинетики могут быть более выражены у пациентов пожилого возраста. Таким образом показан клинический контроль с возможной коррекцией дозы амлодипина.

Индукторы CYP3A4

При одновременном применении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому следует контролировать АД и регулировать дозу во время и после одновременного применения, в частности, с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой обыкновенный).

Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов это может привести к увеличению биодоступности амлодипина, в результате чего повышается его гипотензивный эффект.

Дантролен (инфузия)

В ходе исследований на животных после применения верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистая недостаточность с сопутствующей гиперкалиемией и последующим летальным исходом. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, подверженным злокачественной гипертермии, а также для лечения злокачественной гипертермии.

Такролимус

Существует риск повышения уровня такролимуса в плазме крови при одновременном применении с амлодипином, однако фармакокинетический механизм такого взаимодействия полностью не установлен. Чтобы избежать токсичности такролимуса, при сопутствующем применении амлодипина

требуется регулярный мониторинг уровней такролимуса в плазме крови и, в случае необходимости, коррекция дозировки.

mTOR ингибиторы

Такие mTOR ингибиторы, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении амлодипина с ингибиторами mTOR он может усиливать влияние последних.

Циклоспорин

Исследования взаимодействий циклоспорина и амлодипина при применении здоровым добровольцам или в других группах не проводились, за исключением применения пациентам с трансплантированной почкой, у которых наблюдалось изменчивое повышение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем на 0-40%). Для пациентов с трансплантированной почкой, применяющих амлодипин, следует рассмотреть возможность мониторинга концентраций циклоспорина и при необходимости уменьшить дозу циклоспорина.

Симвастатин

Одновременное применение многократных доз 10 мг амлодипина и симвастатина в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением только симвастатина. Для пациентов, применяющих амлодипин, дозу симвастатина следует ограничить до 20 мг/сут.

Гипотензивный эффект амлодипина усиливает соответствующий эффект других лекарственных средств, обладающих антигипертензивными свойствами.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Особенности по применению

Препарат предназначен для заместительной терапии у пациентов с адекватным контролем АД на фоне одновременного приема лизиноприла и амлодипина в указанных дозах.

Все указанные ниже особенности применения, связанные с применением отдельных компонентов, также относятся к этому комбинированному препарату.

Связанные с лизиноприлом

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Существенное снижение АД у пациентов с артериальной гипертензией, принимающих лизиноприл, может возникать с уменьшением объема циркулирующей крови вследствие применения диуретиков, строгой бессолевой диеты, диализа, диареи, рвоты, а также у пациентов с выраженной ренинзависимой артерии.

У пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся почечной или без последней, зарегистрированы случаи возникновения симптоматической гипотензии. Подобные случаи наиболее вероятны у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности при применении больших доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии следует вести наблюдение за параметрами гипотензивного эффекта после применения начальной дозы. Эти рекомендации касаются пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульта.

В случае развития артериальной гипотензии пациенту следует придать положение лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями и восполнить потерю жидкости (внутривенное вливание физиологического раствора) при необходимости. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием к применению препарата, и последующая дозировка обычно не вызывает проблем после повышения АД в результате увеличения объема циркулирующей крови.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным АД лизиноприл может привести к дополнительному снижению системного артериального давления. Это известный эффект, и обычно он не является причиной прекращения терапии. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может потребоваться снижение дозы или прекращение применения лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

Лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с острым инфарктом миокарда, подверженных риску дальнейшего серьезного ухудшения гемодинамики после лечения вазодилататорами. Это пациенты с артериальным систолическим давлением 100 мм. рт. ст. либо ниже, либо с кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда дозу следует снизить, если систолическое АД составляет 120 мм. рт. ст. или ниже. Поддерживающие дозы следует уменьшить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если систолическое АД

составляет 100 мм. рт. ст. или ниже. В случае сохранения артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм. рт. ст. сохраняется более 1 часа) лизиноприл следует отменить.

Стеноз аорты и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при терапии другими ингибиторами АПФ, лизиноприл следует с осторожностью применять пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией исходного тракта левого желудочка, такой как стеноз аорты или гипертрофическая кардиомиопатия.

Нарушение функций почек

При нарушении функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина пациента, а затем в зависимости от реакции пациента на лечение. У таких пациентов необходимо проводить наблюдение за содержанием калия и креатинина в плазме крови.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может привести к еще большему расстройству функций почек. У таких пациентов возможно развитие ОПН, как правило, обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, получавших ингибиторы АПФ, возможно повышение концентрации мочевины и креатинина плазмы крови, как правило, обратимо после отмены препарата, поэтому применение лизиноприла противопоказано для таких пациентов. При наличии у пациента реноваскулярной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение этих пациентов следует начинать с низких доз при тщательном медицинском наблюдении и осторожно титровать дозу. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию вышеуказанных состояний, их применение следует прекратить, при этом функции почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдалось повышение в крови концентрации мочевины и плазменного креатинина, в большинстве случаев – минимальное или транзиторное, выражение при одновременном применении лизиноприла и диуретика и наиболее характерно для пациентов с предварительным поражением почек. Подобное состояние может потребовать

снижения дозы и/или прекращения диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда не следует начинать лечение лизиноприлом у пациентов с выраженным нарушением функций почек (уровень креатинина в плазме крови выше 177 мкмоль/л и/или протеинурия более 500 мг/сут). Если на фоне лечения лизиноприлом развивается нарушение функций почек (концентрация креатинина плазмы крови превышает 265 мкмоль/л или вдвое превышает значение до начала лечения), применение лизиноприла необходимо отменить.

Протеинурия

Известно редкие случаи протеинурии у пациентов, особенно при снижении функции почек или после высоких доз лизиноприла. При клинически значимой протеинурии (более 1 г/сут) лизиноприл следует применять только после оценки пользы от лечения и потенциального риска и при постоянном мониторинге клинических и биохимических параметров пациента.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Сообщалось об единичных случаях развития ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Данные явления могут развиваться на любом этапе лечения. В этом случае следует немедленно отменить лизиноприл и установить надзор, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов до выписки пациента. Даже в тех случаях, когда имеет место только отек языка без развития нарушения дыхания, может потребоваться длительное наблюдение за пациентом, поскольку терапии антигистаминными и кортикостероидными препаратами может быть недостаточно.

Очень редко сообщали о летальных случаях ангионевротического отека вследствие отека гортани или отека языка. В случаях, когда развивается отек языка, голосовой щели или гортани, что с большой вероятностью может повлечь за собой обструкцию дыхательных путей, следует немедленно начинать соответствующую неотложную терапию. Она может включать в себя назначение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей пациента. Пациент должен находиться под пристальным контролем до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

При приеме ингибиторов АПФ частота возникновения ангионевротического отека у пациентов негроидной расы гораздо выше, чем у других рас.

У пациентов, в анамнезе которых ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибитора АПФ, может быть гораздо больший риск развития

ангионевротического отека, если они получают ингибитор АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с или без нарушения. лекарственными средствами и другими видами взаимодействий»). Необходимо проявлять осторожность в начале применения рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина пациентам, уже принимающим ингибитор АПФ.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном можно начинать через 36 ч после приема последней дозы препарата. Применение препарата можно начинать через 36 ч после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщалось о высоком риске развития анафилактических реакций у пациентов, которым проводился гемодиализ через мембраны с высокой гидравлической проницаемостью (например, AN 69) с одновременной терапией ингибиторами АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть использование другого типа диализной мембраны или назначения другой группы гипотензивных препаратов.

Анафилактоидные реакции во время ЛНП афереза

Анафилактоидные реакции, угрожающие жизни, редко встречаются при аферезе липопротеидов низкой плотности с применением декстранового сульфата и сопутствующим применением ингибитора АПФ. Эти реакции можно избежать путем временного прекращения приема ингибитора АПФ перед каждым аферезом.

Десенсибилизация

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), развивается непрерывная анафилактическая реакция. У этих же пациентов такой реакции удавалось избежать, временно отказавшись от ингибиторов АПФ, но она появлялась снова при случайном повторном применении лизиноприла.

Печеночная недостаточность

Изредка при лечении ингибиторами АПФ наблюдается синдром, который начинается холестатической желтухой или гепатитом и прогрессирует к внезапному и быстро развивающемуся некрозу печени (иногда летального). Механизм этого синдрома неизвестен. Пациенты, у которых развилась желтуха или заметно повысились печеночные ферменты при приеме ингибиторов АПФ, должны прекратить прием лизиноприла и им необходимо назначить соответствующее лечение.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, наблюдаются нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. Нейтропения возникает в редких случаях у пациентов с нормальной функцией почек и без особых факторов риска. Лизиноприл следует применять с особой осторожностью пациентам с сосудистым коллагенозом, принимающим иммунодепрессивные средства, аллопуринол, прокаинамид или при наличии нескольких из этих факторов риска, особенно при предварительном нарушении функции почек. У некоторых из этих пациентов наблюдаются серьезные инфекции, которые иногда не реагируют на интенсивное применение антибиотиков. При применении лизиноприла у таких пациентов рекомендуется регулярно контролировать лейкоцитарную формулу, а больных следует проинструктировать о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в том числе ОПН). В связи с этим двойная блокировка с помощью ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если применение этих комбинаций считается абсолютно необходимым, такую терапию следует проводить только под наблюдением специалиста и в условиях тщательного мониторинга функций почек, АД и уровня электролитов. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять с алискиреном пациентам с диабетической нефропатией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Этнические отличия

Частота развития ангионевротического отека на фоне применения ингибиторов АПФ выше у чернокожих пациентов по сравнению с другими расами. Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, лизиноприл может менее эффективно снижать АД у чернокожих пациентов по сравнению с пациентами других рас, что, возможно, является следствием большей частоты низкорениновой гипертензии у этих пациентов.

Кашель

В связи с применением ингибиторов АПФ возникает кашель. Как правило, это непродуктивный и стойкий кашель, исчезающий после отмены терапии. Кашель, вызванный ингибитором АПФ, следует также учитывать при дифференцированном диагнозе кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия

При серьезном хирургическом вмешательстве или анестезии с применением средств, снижающих АД, лизиноприл ингибирует образование ангиотензина II, что может привести к компенсаторной секреции ренина. Если артериальная гипотензия развивается вследствие этого механизма, ее можно устранить физическим увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они угнетают высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушением функции почек и/или у пациентов, применяющих пищевые добавки, содержащие калий (в том числе заменители соли), калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), или у пациентов, применяющих другие препараты, повышающие уровень калия в плазме крови (например гепарин, триметоприм или котримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, может возникнуть гиперкалиемия. Необходимо проявлять осторожность при применении калийсберегающих диуретиков и блокаторов рецепторов ангиотензина пациентам, принимающим ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует контролировать уровень калия в плазме крови и функцию почек (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Применение пациентам с сахарным диабетом

Необходим тщательный контроль уровня сахара крови в первый месяц лечения ингибиторами АПФ у пациентов с сахарным диабетом, принимающих

пероральные сахароснижающие препараты или инсулин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Литий

Одновременное применение лития и лизиноприла обычно не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Беременность

Не следует начинать терапию ингибиторами АПФ в период беременности. Кроме случаев, когда продолжение лечения ингибитором АПФ считается необходимым, пациентки, которые планируют забеременеть, должны быть переведены на альтернативное гипотензивное средство с установленным профилем безопасности для применения в период беременности. При подтверждении беременности терапию ингибиторами АПФ необходимо немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать лечение альтернативными средствами.

Связанные с амлодипином

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Применение пациентам с сердечной недостаточностью

Для пациентов с сердечной недостаточностью амлодипин следует применять с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класса III и IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA) в группе пациентов, получавших амлодипин, отек легких регистрировался чаще, чем в группе пациентов, получавших плаце.

Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует с осторожностью назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летальности в будущем.

Применение пациентам с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечается увеличение периода полувыведения амлодипина и повышение AUC, однако соответствующие рекомендации по дозировке не разработаны. Поэтому применение амлодипина следует начинать с минимальной дозы в диапазоне дозировки, а начинать лечение и повышать дозу следует с осторожностью. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленная титрация дозы и

тщательное наблюдение за пациентами.

Применение пациентам с почечной недостаточностью

Таким пациентам можно назначать амлодипин в обычных дозах. Изменения концентраций амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится с помощью диализа.

Применение пациентам пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста повышать дозу следует с осторожностью (см. способ применения и дозы).

Предостережения относительно вспомогательных веществ

Лекарственное средство содержит лактозу, моногидрат, поэтому не следует применять пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазным дефицитом Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Лекарственное средство содержит менее 1 моль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Препарат противопоказан применять беременным и женщинам, которые планируют забеременеть (см. раздел «Противопоказания»).

Опыт применения лизиноприла и амлодипина беременным в адекватных контролируемых клинических исследованиях отсутствует. Однако применение обоих активных веществ не рекомендуется или противопоказано (информацию об активных веществах см. в разделе «Состав»).

Если во время лечения препаратом подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить, если необходимо заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным (см. раздел «Особенности применения»).

Применение препарата не следует начинать в период беременности. Если продолжение лечения препаратом признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения в период беременности.

Применение лизиноприла

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанные с применением ингибиторов АПФ в I триместр беременности, не являются убедительными, однако некоторое увеличение риска не исключено. Если продолжение лечения ингибитором АПФ признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения в период беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ и при необходимости начать альтернативное лечение.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности индуцирует фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применяли с II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. За новорожденными и грудными детьми, матери которых принимали ингибиторы АПФ, рекомендуется тщательно наблюдать своевременное выявление артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Применение амлодипина

Безопасность применения амлодипина для беременных женщин не установлена.

Известно, что в исследованиях животных наблюдалась репродуктивная токсичность при применении высоких доз.

Период кормления грудью

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

Применение лизиноприла

В связи с тем, что информация о применении лизиноприла в период кормления грудью отсутствует, следует применять альтернативные препараты с установленным профилем безопасности, особенно в случае грудного вскармливания новорожденного или недоношенного ребенка (см. раздел «Противопоказания»).

Применение амлодипина

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученной грудным детям, оценивается с интерквартильным диапазоном 3–7%, максимум 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. Препарат противопоказано

применять в период грудного вскармливания, следует применять альтернативные лекарственные средства с установленным профилем безопасности, особенно в случае грудного вскармливания новорожденного или недоношенного ребенка (см. Противопоказания).

Фертильность

Применение лизиноприла

Данные адекватных контролируемых клинических исследований влияния лизиноприла на фертильность отсутствуют.

Применение амлодипина

У некоторых пациентов, проходивших лечение блокаторами кальциевых каналов, сообщалось о случаях обратимых биохимических изменений в головках сперматозоидов. Клинических данных о воздействии амлодипина на фертильность недостаточно. Известно, что в одном из исследований на крысах были обнаружены нежелательные реакции со стороны фертильности самцов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Препарат может усугубить способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Лизиноприл может вызвать головокружение, усталость, амлодипин – головокружение, головные боли, усталость, тошноту. Следует воздержаться от управления автотранспортом или другими механизмами, пока не будет установлена индивидуальная реакция пациента на препарат.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для перорального применения. Таблетки можно принимать независимо от еды.

Взрослые

Препарат применять в дозе 1 таблетку в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить вдвое. Максимальная суточная доза – 2 таблетки.

Пациенты с нарушением функции печени

Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы у пациентов с нарушением функции печени титрование доз следует провести в индивидуальном порядке, используя отдельные компоненты препарата - лизиноприл и амлодипин. Четкие рекомендации по режиму дозирования

амлодипина для пациентов с нарушением функций печени от легкой до умеренной степени не установлены, поэтому применение следует начинать с наименьшей рекомендуемой дозы. Фармакокинетические исследования амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились. Дозировку амлодипина для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует начинать с наименьшей дозы и медленно титровать до оптимальной дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы у пациентов с нарушением функции почек титрования доз следует провести в индивидуальном порядке, используя отдельные компоненты препарата - лизиноприл и амлодипин.

При применении препарата следует проводить постоянный мониторинг почек, а также содержания калия и натрия в плазме крови. При нарушении функций почек применение препарата следует прекратить и заменить терапией отдельными составляющими с соответствующими изменениями доз. Амлодипин не выводится при диализе.

Пациенты пожилого возраста

Изменения профиля эффективности или безопасности амлодипина или лизиноприла в зависимости от возраста не наблюдалось. Для подбора оптимальной поддерживающей дозы у пациентов пожилого возраста титрование доз следует провести в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

Дети.

Препарат не применять детям (до 18 лет).

Передозировка

Связанное с лизиноприлом

Данные о передозировке у человека ограничены.

Симптомы

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут проявляться артериальной гипотензией, циркуляторным шоком, нарушением электролитного баланса, почечной недостаточностью, гипервентиляцией, тахикардией, учащенным сердцебиением, брадикардией, головокружением, тревожностью и

кашлем.

Лечение

При передозировке рекомендуется введение физиологического раствора. В случае развития артериальной гипотензии следует положить пациента на спину. Также можно рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов. В случае, если прием препарата произошел недавно, необходимо провести мероприятия по выведению лизиноприла (например, вызвать рвоту, промыть желудок, ввести сорбенты и сульфат натрия). Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»). При развитии брадикардии, стойкой к медикаментозной терапии, показана постановка искусственного водителя ритма. Необходим постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности, содержания электролитов и концентрации креатинина в плазме крови.

Связанное с амлодипином

Данные об умышленной передозировке у человека ограничены.

Симптомы

Передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации с рефлекторной тахикардией. Зарегистрирована также выраженная и длительная системная артериальная гипотензия, вплоть до шока с летальным исходом.

Редко сообщалось о развитии некардиогенного отека легких как следствие передозировки амлодипина, который может проявляться с отсроченным началом (через 24-48 часов после приема) и нуждаться в искусственной вентиляции легких. Факторами, способствующими развитию некардиогенного отека легких могут быть ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса.

Лечение

При клинически значимой артериальной гипотензии вследствие передозировки амлодипина необходимо проводить активные мероприятия по поддержанию сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положить пациента на спину, подняв нижние конечности (выше головы), и контролировать объем циркулирующей крови и диурез.

Может потребоваться введение вазопрессоров для восстановления сосудистого тонуса и АД при условии отсутствия противопоказаний к их применению. Внутривенное введение кальция глюконата может оказать положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Известно, что в исследованиях с участием здоровых добровольцев прием активированного угля в интервале до 2 часов после приема 10 мг амлодипина снизил скорость всасывания амлодипина.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками плазмы, диализ неэффективен.

Передозировка препаратом может привести к избыточной периферической вазодилатации с выраженной артериальной гипотензией и острой сосудистой недостаточностью, нарушениям электролитного баланса, почечной недостаточности, гипервентиляции, тахикардии, учащенного сердцебиения, брадикардии, головокружения, тревожности и кашля. Рекомендуется проведение симптоматического лечения (положить пациента на спину, наблюдение и, при необходимости, поддержку функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, артериального давления, объема циркулирующей крови и электролитного баланса, а также концентрации креатинина в плазме крови). При выраженной артериальной гипотензии необходимо положить пациента на спину, подняв нижние конечности на уровень выше головы; если введение жидкости не дало достаточного результата, может потребоваться поддерживающая терапия посредством введения периферических вазопрессоров при отсутствии противопоказаний к их применению. Можно рассмотреть также целесообразность инфузионного введения ангиотензина II. Внутривенное введение глюконата кальция может оказать положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов. Поскольку амлодипин всасывается медленно, в некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа. Применение высокопроточных полиакрилонитриловых мембран во время диализа не рекомендуется.

Побочные эффекты

Побочные реакции, о которых сообщали, приведены ниже со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), редко (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$), неизвестно (частоту нельзя определить по имеющимся данным).

Связанные с лизиноприлом

Со стороны крови и лимфатической системы:

редко – снижение уровня гемоглобина и гематокрита; очень редко – угнетение костно-мозгового кроветворения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия.

Со стороны иммунной системы:

очень редко – аутоиммунные нарушения; неизвестно – анафилактическая/анафилactoидная реакция.

Со стороны метаболизма и алиментарных расстройств:

очень редко – гипогликемия.

Со стороны психики:

нечасто – изменения настроения, нарушения сна, галлюцинации; редко – спутанность сознания; неизвестно – депрессия.

Со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение; нечасто – вертиго, парестезии, нарушение вкусовых ощущений, нарушение равновесия, дезориентация; редко – нарушение обоняния; неизвестно – обморок.

Со стороны сердца:

нечасто – инфаркт миокарда, вероятно, на фоне чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения»), ощущение усиленного сердцебиения, тахикардия.

Со стороны сосудов:

часто – ортостатические нарушения (включая артериальную гипотензию); нечасто – острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), вероятно, на фоне чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особенности применения»), феномен Рейно.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:

часто – кашель; нечасто – ринит; очень редко – бронхоспазм, синусит, глоссит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта:

часто – диарея, рвота; нечасто – тошнота, абдоминальная боль, диспепсия; редко – сухость во рту, уменьшение аппетита, изменения вкуса; очень редко – панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, запор.

Со стороны гепатобилиарной системы:

очень редко – гепатит холестатический или гепатоцеллюлярный, желтуха, печеночная недостаточность (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

нечасто – сыпь, зуд; редко – крапивница, алопеция, псориаз, реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек лица, губ, языка, конечностей, голосовой щели и/или глотки (см. раздел «Особенности применения»); очень редко – усиление потоотделения, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная мультиформная эритема, лимфоцитоза кожи.

Сообщали о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитов. другие изменения со стороны кожи.

Со стороны почек и мочевыделительного тракта:

часто – дисфункция почек; редко – уремия, ОПН; очень редко – олигурия/анурия.

Со стороны эндокринной системы:

редко – неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – импотенция; редко – гинекомастия.

Общие нарушения и состояния в месте введения:

нечасто – повышенная утомляемость, астения.

Исследование:

нечасто – повышение концентрации мочевины, креатинина, ферментов печени и калия в плазме крови; редко – повышение билирубина в плазме крови, гипонатриемия, протеинурия.

Связанные с амлодипином

Со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко – лейкоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы:

очень редко – аллергические реакции.

Со стороны метаболизма и алиментарных расстройств:

очень редко – гипергликемия.

Со стороны психики:

нечасто – депрессия, смены настроения (включая тревожность), бессонницу;
редко – спутанность сознания.

Со стороны нервной системы:

часто – сонливость, головокружение, головная боль (главным образом в начале лечения); редко – тремор, дисгевзия, синкопе, гипестезия, парестезия; очень редко – гипертонус, периферическая нейропатия; неизвестно – экстрапирамидные нарушения.

Со стороны органов зрения:

часто – нарушение зрения (включая диплопию).

Со стороны органов слуха и лабиринта:

нечасто – звон в ушах.

Со стороны сердца:

часто – усиленное сердцебиение; нечасто – аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий); очень редко – инфаркт миокарда.

Со стороны сосудов:

часто – приливы; нечасто – артериальная гипотензия; очень редко – васкулит.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:

часто – диспноэ; нечасто – кашель, ринит.

Со стороны пищеварительного тракта:

часто – боль в животе, тошнота, диспепсия, нарушение перистальтики кишечника (включая диарею и запор); нечасто: рвота, сухость во рту; очень редко – панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Со стороны гепатобилиарной системы:

очень редко – гепатиты, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов (что чаще всего ассоциировалось с холестаазом).

Со стороны кожи и подкожной ткани:

нечасто – алопеция, пурпура, изменение окраски кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема, крапивница; очень редко – ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность; неизвестно – токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

часто – опухание голеней, судороги мышц; нечасто – артралгия, миалгия, боли в спине.

Со стороны почек и мочевыделительного тракта:

нечасто – нарушение мочеотделения, никтурия, повышенная частота мочеиспускания.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения и состояния в месте введения:

очень часто – отеки; часто – повышенная утомляемость, астения; нечасто – боль в груди, боль, недомогание.

Исследование.

нечасто – увеличение или уменьшение массы тела.

Сообщалось об исключительных случаях развития экстрапирамидного синдрома.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях, возникших после регистрации лекарственного средства, чрезвычайно важны. Это позволяет постоянно наблюдать за балансом польза/риск лекарственного средства. Работников системы здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в сухом и недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

УОРЛД МЕДИЦИН ИЛАЧ САН. ВЕ ТИДЖ. А.Ш./

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

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

15 Теммуз Махаллеси Джамии Йолу Джаддеси №50 Гюнешли
Багджиляр/Стамбул, Турция/

15 Теммуз Махаллэси Ками Йолу Каддиси No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul,
Турция.

Заявитель

ООО «УОРЛД МЕДИЦИН», Украина/

WORLD MEDICINE, LLC, Украина.