

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПАРАЛЕЛЬ, таблетки 10 мг/5 мг

Международное непатентованное наименование

Lisinopril and Amlodipine

2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит действующие вещества: *лизиноприл (в виде лизиноприла дигидрата)* – 10 мг и *амлодипин (в виде амлодипина бесилата)* – 5 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской с одной стороны.

Риска предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

Лекарственный препарат Паралель показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с адекватным контролем артериального давления на фоне одновременного приема амлодипина и лизиноприла в указанных дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – 1 таблетка в сутки. Максимальная суточная доза – 1 таблетка.

Как правило, комбинированные препараты с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии.

Препарат Паралель показан только тем пациентам, для которых подобранные оптимальные поддерживающие дозы лизиноприла и амлодипина составляют 10 мг и 5 мг в случае с препаратом Паралель, таблетки 10мг/5 мг. При необходимости коррекции дозы можно рассмотреть целесообразность подбора дозы с отдельными компонентами.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек. Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы у пациентов с почечной недостаточностью подбор доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя отдельные компоненты препарата - лизиноприл и амлодипин.

Во время терапии лекарственным препаратом Паралель следует контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек следует прекратить прием препарата Паралель и заменить его отдельными компонентами, подобранными должным образом. Амлодипин не выводится посредством диализа.

Пациенты с нарушением функции печени. Рекомендации относительно доз у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не разработаны, поэтому

подбор доз таким пациентам следует с осторожностью и начинать следует с минимальной дозы в диапазоне дозирования (см. разделы 4.4 и 5.2). Для определения оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с печеночной недостаточностью подбор доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

Фармакокинетика амлодипина при тяжелой печеночной недостаточности не изучена. Применение амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует начинать с самой низкой дозы и медленно титровать дозу.

Дети (<18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Паралель у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

В клинических исследованиях изменения профиля эффективности или безопасности амлодипина или лизиноприла в зависимости от возраста не выявлено. Для определения оптимальной поддерживающей дозы у пациентов пожилого возраста подбор доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

Способ применения

Для приема внутрь.

Поскольку прием пищи не влияет на всасывание, препарат Паралель можно принимать независимо от приема пищи, т.е. до, во время или после еды.

4.3. Противопоказания

Связанные с лизиноприлом:

- повышенная чувствительность к лизиноприлу или к любому другому ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- одновременный прием препарата Паралель с препаратами алискирен у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточности (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.4 и 4.6);
- одновременный прием с сакубитрилом/валсартаном. Не следует начинать прием препарата Паралель ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакситрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5)

Связанные с амлодипином:

- повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина;
- выраженная артериальная гипотензия;
- шок (в том числе кардиогенный шок);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (тяжелая степень аортального стеноза);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Связанные с лекарственным препаратом Паралель:

Все указанные выше противопоказания, связанные с применением отдельных компонентов, также относятся к комбинированному лекарственному препарату Паралель.

- повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ (см. раздел 6.1);

– детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Все приведенные ниже предупреждения, связанные с применением отдельных компонентов, также относятся к комбинированному препарату Паралель.

Связанные с лизиноприлом:

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих лизиноприл, артериальная гипотензия наиболее вероятна, если у пациента снижен объем циркулирующей крови, например, вследствие приема диуретиков, диеты с ограничением поваренной соли, диализа, диареи или рвоты или тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензии (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся или не сопровождающейся почечной недостаточностью, наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия. Данная реакция наиболее вероятна у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности и является результатом приема более высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития симптоматической артериальной гипотензии, в начале лечения и при коррекции дозы. Те же рекомендации относятся и к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину и, при необходимости, провести внутривенную инфузию физиологического раствора. Кратковременная гипотензивная реакция не является противопоказанием к последующему применению лизиноприла, который обычно можно применять сразу после восстановления артериального давления после увеличения объема циркулирующей крови. У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, с нормальным или пониженным артериальным давлением, может наблюдаться дополнительное снижение системного артериального давления при применении лизиноприла. Данный эффект является ожидаемым и обычно не требует прекращения лечения. Если артериальная гипотензия становится клинически выраженной, 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 систолическим артериальным давлением (САД) 100 мм. рт. ст. или ниже или с кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда дозу следует уменьшить, если САД составляет 120 мм рт. ст. или ниже. Поддерживающие дозы следует уменьшить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если САД составляет 100 мм рт. ст. или ниже. В случае сохранения артериальной гипотензии (САД менее 90 мм рт. ст. сохраняется более 1 часа) лизиноприл следует отменить.

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других ингибиторов АПФ, лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка, такой как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия.

Почечная недостаточность

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) <80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в зависимости от КК у пациента, а затем в

зависимости от реакции пациента на лечение. Плановый контроль содержания калия и концентрации креатинина являются частью стандартной медицинской практики лечения таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек. В таких случаях сообщалось об острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, которые получали ингибиторы АПФ, наблюдалось увеличение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, как правило, обратимое при прекращении лечения. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. В случае сопутствующей вазоренальной артериальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с низких доз и осторожно увеличивать дозу. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию указанных выше состояний, их применение следует прекратить, при этом функцию почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженной предшествующей вазоренальной гипертензии отмечалось увеличение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и транзиторное, особенно в тех случаях, когда лизиноприл применялся одновременно с диуретиком. Это особенно вероятно у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с признаками почечной недостаточности, а именно, концентрацией креатинина в сыворотке крови выше 177 мкмоль/л, и/или протеинурия, превышающей 500 мг/сут. В случае развития нарушения функции почек во время лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке крови выше 265 мкмоль/л или в 2 раза выше соответствующего значения до начала лечения) врач должен рассмотреть целесообразность отмены лизиноприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, включая лизиноприл. Ангионевротический отек может возникнуть в любой момент во время лечения. В таких случаях следует немедленно отменить лизиноприл, назначить соответствующее лечение, обеспечить медицинское наблюдение, чтобы убедиться в разрешении всех симптомов до выписки пациента. Даже в случаях отека языка, не сопровождающегося дыхательной недостаточностью, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

Очень редко сообщалось о летальных исходах вследствие ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. У пациентов с поражением языка, голосовой щели и гортани может возникать обструкция дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших операцию на дыхательных путях. В таких случаях следует сразу же оказать неотложную медицинскую помощь. Она может включать введение адреналина и/или поддержание свободной проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача до полного и стабильного исчезновения симптомов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы чаще, чем у пациентов другой расовой принадлежности. Пациенты, у которых ранее отмечался ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибиторами АПФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ (см. раздел 4.3). Одновременный прием ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека. Прием первой дозы сакубитрила/валсартана должен быть не ранее 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременный прием ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), а также с вилдаглиптином, может увеличить риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с дыхательной недостаточностью или без нее) (см. раздел 4.5). У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR, а также вилдаглиптином следует с осторожностью.

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщалось об анафилактоидных реакциях у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69) и одновременно получавших ингибитор АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть целесообразность применения другого типа диализной мембраны или гипотензивного препарата другого класса.

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом, возникали жизнеугрожающие анафилактоидные реакции. Такие реакции предотвращали путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, во время десенсибилизации, ядом перепончатокрылых (например, *Hymenoptera venom*), возникают стойкие анафилактоидные реакции. У таких пациентов анафилактоидные реакции предупреждались посредством временной отмены ингибиторов АПФ и развивались вновь после случайного приема данного лекарственного препарата.

Печеночная недостаточность

В очень редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома неясен. Пациентам, у которых на фоне приема лизиноприла развивается желтуха или значительно повышается активность «печеночных» ферментов, следует прекратить прием лизиноприла и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек без другихотягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ.

Лизиноприл следует назначать с особой осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этих двух факторов, особенно при наличии сопутствующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые иногда не

17315-2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

поддавались интенсивной антибиотикотерапии. Периодически во время лечения лизиноприлом рекомендуется проводить лабораторные исследования (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать врачу о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Доказано, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Таким образом, двойная блокада РААС посредством одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случае крайней необходимости двойной блокады РААС прием препаратов должен осуществляться только под наблюдением специалиста при мониторинге функции почек, содержания электролитов в крови и артериального давления.

Одновременный прием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказан у пациентов с диабетической нефропатией.

Раса

У пациентов негроидной расы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек, чем у пациентов другой расовой принадлежности. Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, у пациентов негроидной расы лизиноприл может быть менее эффективен в отношении снижения артериального давления, чем у пациентов другой расовой принадлежности, что, вероятно, обусловлено более высокой частотой состояний с низким содержанием ренина у пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Кашель

Сообщалось о кашле при применении ингибиторов АПФ. Кашель обычно является непродуктивным, персистирующим и исчезает после отмены препарата. Кашель, индуцированный приемом ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальном диагнозе кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия

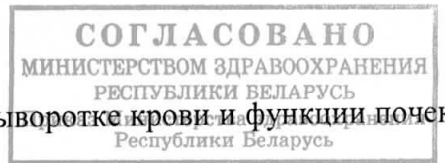
У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина.

Если развивается артериальная гипотензия, в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови, поскольку они блокируют высвобождение альдостерона. Как правило, данный эффект клинически незначим у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, у пациентов с нарушениями функции почек, сахарным диабетом 2 типа или пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые способны вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или комбинированный препарат ко-тримаксазол, также известный под названием триметоприм/сульфаметоксазол, и, в особенности, антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецептора ангиотензина должны применяться с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. В случае необходимости одновременного применения указанных выше препаратов следует

17315-2017



проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функции почек (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты внутрь или получающих инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии (см. раздел 4.5).

Препараты лития

Как правило, не рекомендуется комбинация препаратов лития и лизиноприла (см. раздел 4.5).

Беременность

Терапию ингибиторами АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение лечения ингибитором АПФ признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с известным профилем безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ и, при необходимости, начать альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Связанные с амлодипином:

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью амлодипин следует применять с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с тяжелой недостаточностью (класса III и IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA) в группе пациентов, получающих амлодипин, отек легких регистрировался чаще, чем в группе пациентов, получающих плацебо (см. раздел 5.1).

Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует с осторожностью назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности в будущем.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечается удлинение периода полувыведения амлодипина и повышение значения AUC, однако соответствующие рекомендации в отношении дозирования не разработаны. Поэтому применение амлодипина следует начинать с минимальной дозы в диапазоне дозирования; и начинать лечение и повышать дозу следует с осторожностью. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленное увеличение дозы и тщательное наблюдение.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста повышать дозу следует с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Почечная недостаточность

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

Вспомогательные вещества, связанные с препаратом Паралель

Лекарственный препарат Паралель содержит менее 0,435 ммоль натрия (10 мг натрия), следовательно, считается, что он практически не содержит натрия.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды

взаимодействия

Взаимодействия, связанные с лизиноприлом:

Гипотензивные препараты

Одновременный прием лизиноприла с другими гипотензивными препаратами (например, нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими препаратами) может привести к резкому падению артериального давления.

Данные, полученные в рамках клинического исследования, показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена связана с повышенной частотой нежелательных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) по сравнению с частотой нежелательных реакций при применении одного препарата, действующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Препараты, которые могут повышать риск развития ангионевротического отека

Одновременный прием ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременный прием ингибиторов АПФ с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, рацекадотрилом), тканевым активатором плазминогена или вилдаглиптином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Диуретики

При добавлении диуретика к терапии лизиноприлом антигипертензивный эффект обычно усиливается. У пациентов, получающих диуретики, и особенно у тех, кому лечение диуретиками было недавно назначено, при добавлении к терапии лизиноприла изредка может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления. Возможность симптоматической артериальной гипотензии при приеме лизиноприла можно свести к минимуму путем отмены диуретика до начала лечения лизиноприлом (см. разделы 4.4. и 4.2).

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие заменители соли и другие препараты, которые могут увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов, получающих лизиноприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли может приводить к значимому увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

При одновременном приеме лизиноприла с другими препаратами, увеличивающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) следует соблюдать осторожность (поскольку известно, что триметоприм действует подобно калийсберегающему диуретику амилориду). Таким образом, одновременный прием лизиноприла с перечисленными выше препаратами не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения препараты следует применять с осторожностью и с периодическим мониторингом содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Циклоспорин

Одновременное применение ингибиторов АПФ и циклоспорина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин

Одновременное применение ингибиторов АПФ и гепарина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Если лизиноприл применяется одновременно с калийсберегающим диуретиком, гипокалиемия, обусловленная приемом диуретика, может уменьшиться.

Препараты лития

При одновременном приеме препаратов лития и ингибиторов АПФ отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсичность. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличить риск развития токсичности лития и усиливать уже повышенную токсичность лития на фоне применения ингибиторов АПФ.

Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота в дозах ≥ 3 г/сут.

При одновременном приеме ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах, ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП) может наблюдаться снижение антигипертензивного эффекта. Одновременный прием ингибиторов АПФ и НПВП может увеличить риск развития ухудшения функции почек, в том числе острой печеночной недостаточности, а также риск повышения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с имеющимся нарушением функции почек. Такие эффекты обычно являются обратимыми. Препараты данных групп следует применять в комбинации с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости, а после начала одновременного приема препаратов данных групп и периодически в дальнейшем особое внимание следует уделить мониторингу функции почек.

Препараты золота

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которые могут быть очень тяжелыми) после введения инъекционного препарата, содержащего золото (например, натрия ауротиомалата) регистрировались чаще у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики

Одновременный прием некоторых анестезирующих препаратов, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, противодиабетические препараты для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Развитие данной реакции наиболее вероятно в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Взаимодействия, связанные с амлодипином:

Влияние других лекарственных препаратов на амлодипин

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может вызывать значительное увеличение концентрации амлодипина, что приводит к увеличению риска развития артериальной гипотензии. Клиническая картина таких вариаций фармакокинетических показателей может быть более выраженной у пожилых людей. В связи с этим рекомендуется тщательное медицинское наблюдение, также может потребоваться коррекция дозы.

Кларитромицин - ингибитор изофермента CYP3A4. Прием кларитромицина пациентами, получающими амлодипин, увеличивает риск развития артериальной гипотензии. Пациенты, принимающие кларитромицин одновременно с амлодипином, нуждаются в тщательном наблюдении.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в крови может изменяться. В связи с этим, во время и после сочетанного приема данных препаратов, особенно при приеме мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, *Hypericum perforatum*) следует контролировать артериальное давление и, в случае необходимости, корректировать дозу препаратов.

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как это может привести к повышению биодоступности и, вследствие этого, усилению гипотензивный эффект.

Дантролен (инфузия)

После приема верапамила и внутривенного введения дантролена у животных наблюдались фибрилляция желудочков с летальным исходом и сердечнососудистая недостаточность, наряду с гиперкалиемией. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии и получающих лечение по поводу злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Антигипертензивный эффект амлодипина усиливает соответствующие эффекты других лекарственных препаратов, обладающих антигипертензивными свойствами.

Такролимус

При одновременном применении такролимуса и амлодипина концентрация такролимуса в плазме крови увеличивается, однако механизм данного фармакокинетического взаимодействия еще полностью неизвестен. Во избежание токсического действия такролимуса применение такролимуса у пациентов, принимающих амлодипин, требует контроля концентрации такролимуса в крови и коррекции дозы такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном приеме амлодипина с ингибиторами mTOR может увеличиваться концентрация ингибиторов mTOR в крови.

Циклоспорин

Клинических исследований взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или иных групп пациентов, за исключением пациентов с пересаженной почкой (где наблюдалось увеличение остаточной концентрации циклоспорина в среднем от 0 до 40%), не проводилось. Следует рассмотреть возможность проведения мониторинга концентрации циклоспорина у пациентов с пересаженной почкой, принимающих амлодипин, а случае необходимости снизить дозу циклоспорина.

Симвастатин

Одновременный многократный прием амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводил к увеличению концентрации симвастатина на 77% по сравнению с соответствующей концентрацией при монотерапии симвастатином. Дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить 20 мг в сутки.

В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетические параметры аторвастатина, дигоксина или варфарина.

4.6. Применение во время беременности и кормлении грудью

Беременность

Применение препарата Паралель во время первого триместра беременности не рекомендуется; данный препарат противопоказан во время второго и третьего триместров беременности

Опыт применения лизиноприла и амлодипина у беременных женщин в адекватно контролируемых клинических исследованиях отсутствует. Однако применение обоих действующих веществ во время беременности либо не рекомендуются, либо противопоказаны (информацию в отношении действующих веществ см. ниже).

При подтверждении беременности следует немедленно прекратить прием препарата Паралель и при необходимости начать альтернативное лечение (см. раздел 4.4).

Прием препарата Паралель не следует начинать во время беременности. Если продолжение лечения препаратом Паралель признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные препараты с известным профилем безопасности применения во время беременности.

Применение лизиноприла

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4).

Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются убедительными, однако, небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение лечения ингибитором АПФ не считается жизненно необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные препараты с известным профилем безопасности применения во время беременности.

При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ, и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Известно, что применение ингибиторов АПФ у женщин во время второго и третьего триместров беременности провоцирует фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применялся со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование почек и черепа. За младенцами, матери которых принимали ингибиторы АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Применение амлодипина

Безопасность применения амлодипина у беременных женщин не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при применении высоких доз.

Применение при беременности рекомендуется только при отсутствии более безопасного альтернативного лечения, а также в тех случаях, когда само заболевание связано с большим риском для матери и плода.

Грудное вскармливание

Информация о применении лизиноприла в период грудного вскармливания отсутствует.

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Количество амлодипина, полученного ребенком с молоком матери, оценивается с межквартильным размахом в 3-7%, с максимумом в 15%. Влияние амлодипина на ребенка не оценивалось.

Применять препарат Паралель не рекомендуется, и предпочтительно использовать альтернативные препараты с установленным профилем безопасности, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Данные адекватно контролируемых клинических исследований о влиянии лизиноприла и амлодипина на фертильность отсутствуют.

Применение амлодипина

Сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головках сперматозоидов у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных о потенциальном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно. В исследовании на крысах было выявлено нежелательное влияние на репродуктивную функцию у самцов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Связанное с лизиноприлом

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или усталости.

Связанное с амлодипином

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения, если при приеме амлодипина пациенты испытывают головокружение, головную боль, усталость или тошноту. Может нарушаться способность к реагированию.

С учетом приведенной выше информации, лекарственный препарат Паралель может оказывать влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами (особенно в начале лечения препаратом).

4.8. Нежелательные реакции

Во время контролируемого клинического исследования ($n = 195$) частота нежелательных реакций у пациентов, получавших оба действующих вещества одновременно, не превышала соответствующую частоту у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Нежелательные реакции не отличались от таковых, ранее зарегистрированных при приеме амлодипина и/или лизиноприла. Нежелательные реакции обычно были легкими, кратковременными и редко приводили к прекращению лечения. Наиболее частые нежелательные реакции при приеме комбинированного препарата включали головную боль (8%), кашель (5%) и головокружение (3%).

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации, частоты встречаемости и степени тяжести. Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

1731Б-2017

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республики Беларусь

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях во время лечения отдельно
лизиноприлом и амлодипином:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции лизиноприла	Нежелательные реакции амлодипина
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	редко	снижение содержания гемоглобина, снижение гематокрита	—
	очень редко	угнетение костного кроветворения, агранулоцитоз (см. раздел 4.4), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатии	тромбоцитопения, лейкоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	очень редко	аутоиммунные нарушения	аллергические реакции
	частота неизвестна	анафилактическая/анафилактоидная реакция	—
Эндокринные нарушения	редко	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АГ)	—
Нарушения метаболизма и питания	очень редко	гипогликемия	гипергликемия
Психические нарушения	нечасто	изменения настроения, нарушения сна, галлюцинации	бессонница, изменения настроения (в том числе тревожность), депрессия
	редко	спутанность сознания	спутанность сознания
	частота неизвестна	депрессия	—
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головокружение, головная боль	сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начальный период лечения)
	нечасто	вертиго, парестезия, дисгевзия	обморок, тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезия
	редко	паросмия (нарушение обоняния)	—
	очень редко	—	гипертонус мышц, периферическая нейропатия
	частота неизвестна	обморок	экстрапирамидные расстройства
Нарушения со стороны органа зрения	часто	—	нарушения зрения (в том числе диплопия)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	—	шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	часто	—	ощущение сердцебиения

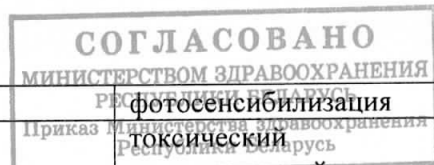
1731Б-2017

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Подпись Министра здравоохранения
Республики Беларусь

	нечасто	инфаркт миокарда, вероятно на фоне выраженного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4), тахикардия, ощущение сердцебиения	аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)
	очень редко	—	инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	часто	ортостатические явления (в том числе артериальная гипотензия)	гиперемия кожи
	нечасто	острое нарушение мозгового кровообращения, вероятно на фоне выраженного снижения АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4), синдром Рейно	артериальная гипотензия
	очень редко	—	васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель	одышка
	нечасто	ринит	кашель, ринит
	очень редко	бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, синусит	—
Желудочно-кишечные нарушения	часто	диарея, рвота	боли в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации (запор, диарея)
	нечасто	боли в животе, тошнота, нарушение пищеварения	рвота, сухость во рту
	редко	сухость во рту	—
	очень редко	панкреатит, ангионевротический отек кишечника	панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень редко	гепатит — гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха, печеночная недостаточность (см. раздел 4.4)	гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных ферментов»**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	кожная сыпь, кожный зуд	алопеция, кожная сыпь, экзантема, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, кожный зуд, крапивница
	редко	псориаз, крапивница, алопеция, гиперчувствительность/ангионевротический отек лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4)	—
	очень редко	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, вульгарная пузырчатка, повышенное потоотделение, доброкачественный	мультиформная эритема, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке,

17315-2017



		лимфаденоз кожи*	фотосенсибилизация токсический эпидермальный некролиз
	частота неизвестна	—	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	—	отек лодыжек, мышечные судороги
	нечасто	—	артралгия, миалгия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	часто	нарушение функции почек	—
	нечасто	—	расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания
	редко	острая почечная недостаточность, уремия	—
	очень редко	олигурия/анурия	—
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	импотенция	импотенция, гинекомастия
	редко	гинекомастия	—
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	—	отеки
	часто	—	повышенная утомляемость, астения
	нечасто	повышенная утомляемость, астения	боль в грудной клетке, боль, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	нечасто	повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» ферментов	увеличение массы тела, снижение массы тела
	редко	гипербилирубинемия, гипонатриемия	—

*сообщалось о комплексе симптомов, которые могут включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение СОЭ, эозинофилия, лейкоцитоз, кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи;

**чаще соответствуют холестазу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
https://www.rceth.by.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.9. Мероприятия, предпринимаемые при передозировке

Нет данных о передозировке препарат Паралель у человека.

Передозировка лизиноприла

Симптомы: данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать в себя артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель.

Лечение: рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. В случае развития артериальной гипотензии следует уложить пациента на спину с приподнятыми ногами. При наличии соответствующей возможности можно также рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов.

В случае если прием препарата произошел недавно, необходимо провести меры для выведения лизиноприла (например, вызвать рвоту, промыть желудок, ввести сорбенты и натрия сульфат). Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа (см. раздел 4.4). При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка искусственного водителя ритма. Необходим постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности, содержания электролитов и концентрации креатинина в сыворотке крови.

Передозировка амлодипина

Симптомы: данные о передозировке у человека ограничены. По имеющимся данным, передозировка может привести к избыточной периферической вазодилатации с возможной рефлекторной тахикардией. Также сообщалось о выраженной и, вероятно, длительной артериальной гипотензии, вплоть до шока с летальным исходом.

Лечение: при клинически значимой артериальной гипотензии в результате передозировки амлодипина необходимо проводить активные мероприятия по поддержанию работы сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обеспечить возвышенное положение нижних конечностей и контролировать объем циркулирующей крови и диуреза.

Может потребоваться введение вазопрессоров для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления, 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. В исследованиях с участием здоровых добровольцев прием активированного угля в интервале до 2 часов после приема 10 мг амлодипина снижал скорость всасывания амлодипина.

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

Передозировка комбинации лизиноприла и амлодипина

Симптомы: при передозировке фиксированной комбинации может возникнуть избыточная периферическая вазодилатация с выраженной артериальной гипотензией, острая сосудистая недостаточность, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущения сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревога и кашель.

Лечение: рекомендуется проведение симптоматического лечения (размещение пациента лежа на спине, мониторинг и, при необходимости, поддержание функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, артериального давления, объема

циркулирующей крови и электролитного баланса, а также концентрации креатинина в сыворотке крови). В случае выраженной артериальной гипотензии необходимо обеспечить возвышенное положение нижних конечностей; если введение жидкости не привело к достаточному результату, может потребоваться поддерживающая терапия с введением периферических вазопрессоров, при условии отсутствия противопоказаний к их применению. При наличии соответствующей возможности можно также рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II. Внутривенное введение кальция глюконата может оказать положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов. Лизиноприл может быть удален из системного кровотока путем проведения гемодиализа. Следует избегать применения высокопроточных полиакрилитровых мембран во время диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C09BB03.

Паралель является комбинированным препаратом, содержащим фиксированные дозы лизиноприла и амлодипина в качестве действующих веществ.

Лизиноприл

Механизм действия

Лизиноприл представляет собой ингибитор фермента пептидилдипептидазы. Он ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в сосудосуживающий пептид, ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Ингибирование АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II, в результате чего снижается сосудосуживающая активность, а также уменьшается секреция альдостерона. Снижение последнего может привести к повышению уровня калия в сыворотке.

Фармакодинамика

Поскольку считается, что в основе механизма, посредством которого лизиноприл снижает артериальное давление, лежит, прежде всего, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл снижает артериальное давление даже у пациентов с артериальной гипертензией с низким содержанием ренина. АПФ идентичен кининазе II, ферменту, который разрушает брадикинин. Играть ли повышенные концентрации брадикинина, мощного сосудорасширяющего пептида, роль в терапевтических эффектах лизиноприла, еще предстоит выяснить.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при сердечной недостаточности было изучено путем сравнения высокой дозы лизиноприла (32,5 мг или 35 мг один раз в сутки) с низкой дозой (2,5 мг или 5 мг один раз в сутки). В исследовании принимали участие 3164 пациента, медиана периода последующего наблюдения составила 46-месяцев (для выживших пациентов). Высокая доза лизиноприла обеспечивала снижение риска на 12% по комбинированной конечной точке: общая смертность и госпитализация по всем причинам ($p = 0,002$) и снижение риска общей смертности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания на 8% ($p = 0,036$) по сравнению с низкой дозой. Наблюдалось снижение риска общей смертности (8%;

$p = 0,128$) и смертности от сердечно-сосудистого заболевания (10%; $p = 0,073$). В ретроспективном анализе количество госпитализаций по причине сердечной недостаточности снизилось на 24% ($p = 0,002$) у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы. В отношении купирования симптомов у пациентов, получавших высокие и низкие дозы лизиноприла, различий не наблюдалось.

Результаты исследования показали, что общие профили нежелательных реакций у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, являются схожими как по характеру, так и по количественным показателям. Прогнозируемые нежелательные реакции, возникшие в результате ингибирования АПФ, такие как артериальная гипотензия или нарушение функции почек, хорошо поддавались коррекции и редко приводили к отмене терапии. Кашель реже встречался у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, чем у пациентов, получавших низкие дозы.

В исследовании GISSI-3 использовался 2x2 факториальный дизайн для сравнения эффектов лизиноприла и нитроглицерина, которые применялись отдельно или в комбинации в течение 6 недель, относительно контрольной группы. В исследовании, в котором участвовали 19 394 пациента, получавших лечение в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда, лизиноприл обеспечивал статистически значимое снижение риска смерти на 11% по сравнению с контролем ($2p = 0,03$). Снижение риска при приеме нитроглицерина не являлось статистически значимым, однако комбинация лизиноприла и нитроглицерина приводила к статистически значимому снижению риска смерти на 17% по сравнению с контролем ($2p = 0,02$). В подгруппах пациентов пожилого возраста (>70 лет) и женщин, заранее выделенных как пациенты, подверженные высокому риску смерти, значительное преимущество наблюдалось в отношении комбинированной конечной точки: смертности и функции миокарда. Комбинированная конечная точка для всех пациентов, а также подгрупп, подверженных высокому риску, через 6 месяцев также значительно улучшалась у пациентов, получавших лизиноприл или лизиноприл в сочетании с нитроглицерином в течение 6 недель, что указывало на профилактическое действие лизиноприла. Как при применении любой сосудорасширяющей терапии, при лечении лизиноприлом отмечалась повышенная частота развития артериальной гипотензии и нарушения функции почек, однако данные реакции не сопровождалась пропорциональным увеличением смертности.

В двойном слепом, рандомизированном многоцентровом исследовании, в котором сравнивали лизиноприл с блокатором кальциевых каналов у 335 пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной нефропатией, характеризующейся микроальбуминурией, прием 10 - 20 мг лизиноприла один раз в сутки в течение 12 месяцев снижал систолическое/диастолическое артериальное давление на 13/10 мм рт.ст., а экскрецию альбумина с мочой на 40 %. По сравнению с блокатором кальциевых каналов, который вызвал такое же снижение артериального давления, у пациентов, получавших лизиноприл, было выявлено значительно большее снижение экскреции альбумина с мочой, что свидетельствует о том, что АПФ-ингибирующее действие лизиноприла, в дополнение к антигипертензивному эффекту, также уменьшало микроальбуминурию прямым воздействием на ткани почек. Лечение лизиноприлом не влияет на контроль гликемии, что подтверждается отсутствием значительного влияния на содержание гликированного гемоглобина (HbA1c).

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] и VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) изучалась комбинация применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

В исследовании ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками поражения органов-мишеней.

В исследовании VA NEPHRON-D участвовали пациенты с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не показали значимого положительного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и, в то же время, выявили повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией указанными препаратами.

На основании подобия фармакодинамики эти результаты также применимы в отношении других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно применяться у пациентов с диабетической нефропатией. В исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) изучалось преимущество добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием того и другого. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт встречались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе плацебо. Нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и почечная недостаточность), также чаще встречались в группе, получавшей алискирен, по сравнению с группой плацебо.

Дети и подростки

В клиническом исследовании с участием 115 детей и подростков с артериальной гипертензией в возрасте 6 – 16 лет пациенты с массой тела менее 50 кг получали лизиноприл в дозе 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг один раз в сутки, а пациенты с массой тела 50 кг и более получали лизиноприл в дозе 1,25 мг, 5 мг или 40 мг один раз в сутки. После 2-х недель лечения лизиноприлом один раз в сутки артериальное давление снижалось дозозависимым образом с устойчивым антигипертензивным эффектом, который проявлялся при дозах выше 1,25 мг.

Данный эффект был подтвержден в фазе «отмены», когда диастолическое артериальное давление повысилось приблизительно на 9 мм рт. ст. больше у пациентов в группе плацебо, чем у пациентов, которые были рандомизированы в группах средних или высоких доз лизиноприла. Дозозависимый антигипертензивный эффект лизиноприла был одинаковым в нескольких демографических подгруппах: распределение по возрасту, стадии Таннера, полу и расе.

Амлодипин

Амлодипин – ингибитор входящего тока ионов кальция из группы дигидропиридинов (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция), блокирует их поступление через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм, благодаря

которому амлодипин облегчает проявления стенокардии, ~~неизвестен, однако~~
амлодипин снижает общую ишемическую нагрузку посредством двух механизмов:

– амлодипин расширяет периферические артериолы, уменьшая таким образом общее периферическое сопротивление (постнагрузку). Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, это приводит к снижению потребления энергии миокардом и его потребности в кислороде;

– механизм действия амлодипина, также, вероятно, включает расширение основных коронарных артерий и артериол, как в участках с нормальным кровообращением, так и в зонах ишемии. Это приводит к увеличению поступления кислорода к миокарду у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия). Прием амлодипина один раз в сутки приводит к клинически значимому снижению артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией как в вертикальном, так и в горизонтальном положении в течение 24 часов. Вследствие медленного начала действия быстрый гипотензивный эффект не наступает.

Прием амлодипина один раз в сутки у пациентов со стенокардией увеличивает время выполнения физической нагрузки, задерживает развитие приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм), снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ или концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Сердечная недостаточность

Результаты исследований гемодинамики и контролируемых клинических исследований с физической нагрузкой у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA показали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, о чем свидетельствуют результаты измерения переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматики.

Результаты плацебо-контролируемого исследования (PRAISE) оценки воздействия препарата на пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК по классификации NYHA, получавших дигоксин, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), показали, что амлодипин не приводит к увеличению риска смертности или комбинированной конечной точки: смертности и заболеваемости сердечной недостаточностью.

Результаты долгосрочного плацебо-контролируемого исследования (PRAISE-2) по изучению воздействия амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК по классификации NYHA без клинических симптомов или объективных признаков, указывающих на наличие исходной ишемической болезни сердца, получающих стабильные дозы ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков, указывают на то, что амлодипин не оказывал влияния на общие показатели смертности, обусловленные сердечно-сосудистыми заболеваниями. У данной группы пациентов чаще регистрировались случаи отека легких.

Исследования влияния гипертензивных и гиполипидемических препаратов на частоту сердечных приступов (ALLHAT)

С целью сравнения новых схем терапии: амлодипина 2,5-10 мг/сут (блокатора кальциевых каналов) или лизиноприла 10-40 мг/сут (ингибитора АПФ), в качестве терапии первой линии, и тиазидного диуретика хлорталидона 12,5-25 мг/сут при легкой и умеренной артериальной гипертензии было проведено рандомизированное двойное

слепое клиническое исследование заболеваемости и смертности «Исследования влияния гипертензивных и гиполипидемических препаратов на частоту сердечных приступов (ALLHAT)».

В общей сложности 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы и находились под наблюдением в среднем 4,9 года. У пациентов отмечался, как минимум, один дополнительный фактор риска ИБС (ишемической болезни сердца), включая инфаркт миокарда или инсульт (менее чем за шесть месяцев до включения в исследование) или документально подтвержденное другое атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (всего 51,5%), сахарный диабет 2 типа (36,1%); ХС-ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная на основании ЭКГ или УЗИ сердца (20,9%), курение на момент включения в исследование (21,9%).

Первичной конечной точкой являлся комплекс фатальной ИБС или нефатального инфаркта миокарда. Значимых различий в первичной конечной точке между лечением амлодипином и хлорталидоном не отмечалось: относительный риск (ОР) 0,98; 95% ДИ [0,90-1,07], $p=0,65$. Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (компонент комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была значимо выше в группе, получавшей амлодипин, по сравнению с группой, получавшей хлорталидон (10,2% по сравнению с 7,7%, ОР 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52], $p<0,001$). При этом не было значимых различий в общей смертности между лечением амлодипином и лечением хлорталидоном: ОР 0,96, 95% ДИ [0,89-1,02], $p=0,20$.

Дети (от 6 лет и старше)

В исследовании с участием 268 детей в возрасте 6-17 лет, преимущественно с вторичной артериальной гипертензией, сравнение амлодипина в дозах 2,5 мг и 5,0 мг с плацебо показало, что обе дозы амлодипина снижали систолическое артериальное давление в значительно большей степени, чем плацебо. Различие между двумя дозами амлодипина не была статистически значимой.

Исследование долгосрочного влияния амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не проводилось. Долгосрочная эффективность применения амлодипина у детей с целью снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин во взрослом возрасте также не установлена.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Лизиноприл

Лизиноприл - не содержащий сульфгидрильной группы ингибитор АПФ, активный при приеме внутрь.

Абсорбция

После приема внутрь максимальная концентрация лизиноприла в сыворотке крови наблюдается приблизительно через 7 часов, при этом отмечалась тенденция к незначительному увеличению времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании данных о выведении с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет приблизительно 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 на 16%. Всасывание лизиноприла не зависит от приема пищи.

Распределение

Лизиноприл не связывается с белками сыворотки крови, за исключением циркулирующего АПФ. Исследования на крысах показали, что лизиноприл практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится с мочой в неизмененном виде. При многократном применении лизиноприла эффективный период полувыведения составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет пролонгированную терминальную фазу, что не способствует накоплению действующего вещества в организме.

Данная терминальная фаза, вероятно, представляет собой насыщаемое связывание с АПФ и непропорциональна дозе.

Фармакокинетические характеристики у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом печени приводит к снижению всасывания лизиноприла (приблизительно на 30% на основании данных о выведении с мочой), однако системная экспозиция увеличивается (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек снижает выведение лизиноприла, который выводится через почки, но это снижение становится клинически значимым только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации составляет менее 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин), среднее значение AUC увеличивается только на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл может быть выведен из организма посредством диализа. После 4 часов гемодиализа концентрация лизиноприла в плазме крови снижалась в среднем на 60%, а диализный клиренс составлял от 40 до 55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью концентрация лизиноприла в плазме крови была больше 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 добровольцами.

Дети

Фармакокинетический профиль лизиноприла исследовали у 29 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет с артериальной гипертензией, со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м². После приема лизиноприла в дозе от 0,1 до 0,2 мг/кг максимальная равновесная концентрация в плазме крови достигалась в течение 6 часов, а степень всасывания, на основании данных о выведении с мочой, составляла приблизительно 28%. Эти значения аналогичны результатам, полученным ранее у взрослых.

Значения AUC и C_{max} у детей в этом исследовании были сопоставимы с теми, которые наблюдались у взрослых.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста наблюдается более высокая концентрация лизиноприла в плазме крови и более высокие значения площади под фармакокинетической кривой (больше приблизительно на 60%) по сравнению с более молодыми пациентами.

5.2.2 Амлодипин

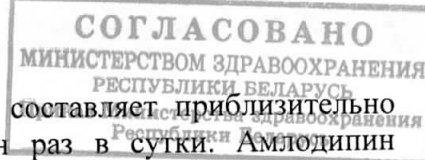
Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы крови

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, при этом максимальная концентрация в плазме достигается через 6–12 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80%. Объем распределения около 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Биотрансформация и выведение

17315-2017



Терминальный период полувыведения из плазмы крови составляет приблизительно 35-50 часов, что соответствует приему препарата один раз в сутки. Амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводятся с мочой.

Фармакокинетические характеристики у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у пожилых и более молодых пациентов одинаковое. Наблюдается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и период полувыведения у пожилых пациентов. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью увеличение AUC и периода полувыведения соответствовали ожиданиям для исследуемой возрастной группы.

Дети

Было проведено фармакокинетическое исследование с участием 74 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет с артериальной гипертензией (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет), получавших амлодипин в дозе от 1,25 до 20 мг один или два раза в сутки. У детей в возрасте от 6 до 12 лет и у подростков в возрасте от 13 до 17 лет клиренс при приеме внутрь (Cl/F) составил 22,5 л/ч и 27,4 л/ч, соответственно, у мальчиков, и 16,4 и 21,3 л/час у девочек. Наблюдалась значительная индивидуальная вариабельность амлодипина в плазме крови. Данные о применении амлодипина у детей в возрасте до 6 лет ограничены.

Комбинированный препарат с фиксированной дозой

Не описано фармакокинетических взаимодействий между действующими веществами препарата. Фармакокинетические параметры (AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}) не отличались от таковых после приема действующих веществ по отдельности.

Прием пищи не влияет на всасывание действующих веществ из желудочно-кишечного тракта.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные по доклинической безопасности комбинации лизиноприл-амлодипин не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия крахмалгликолят (тип А).

Магния стеарат.

Целлюлоза микрокристаллическая.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

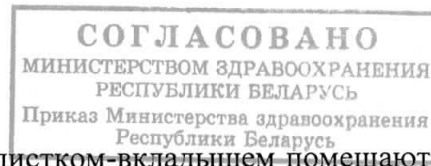
6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и

17315-2017



гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

Одну или две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации. Неиспользованный препарат и другие отходы необходимо утилизировать в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА