

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлодипин + Лизиноприл

Регистрационный номер: ЛП-005860

Торговое наименование: Амлодипин + Лизиноприл

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Таблетка 5 мг + 10 мг:

Действующие вещества: амлодипина безилат – 6,94 мг, в пересчете на амлодипин – 5,00 мг, лизиноприла дигидрат – 10,88 мг, в пересчете на лизиноприл – 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 173,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 6,18 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,00 мг, магния стеарат – 2,00 мг.

Таблетка 10 мг + 20 мг:

Действующие вещества: амлодипина безилат – 13,88 мг, в пересчете на амлодипин – 10,00 мг, лизиноприла дигидрат – 21,76 мг, в пересчете на лизиноприл – 20,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 346,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 12,36 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,00 мг, магния стеарат – 4,00 мг.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) + ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор)

Код АТХ: C09BB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат, содержащий действующие вещества: лизиноприл и амлодипин.

Амлодипин

Производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов, оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие. Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Оказывает длительный дозозависимый антигипертензивный эффект. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 ч (в положении пациента «лежа» и «стоя»). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

Лизиноприл

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа.

Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Начало действия - через 1 ч после приема внутрь. Максимальный антигипертензивный эффект определяется через 6-7 ч и сохраняется в течение 24 ч. При артериальной гипертензии антигипертензивный эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 мес. При резкой отмене препарата не отмечено выраженное повышение АД.

Несмотря на первичный эффект, проявляющийся в воздействии на РААС, эффективен при артериальной гипертензии с низкой активностью ренина.

Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Амлодипин + Лизиноприл

Сочетание амлодипина с лизиноприлом в одном лекарственном препарате позволяет обеспечить сопоставимый контроль АД и предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных одним из действующих веществ. Так, БМКК, непосредственно расширяя артериолы, может приводить к задержке натрия и жидкости в организме, и, следовательно, может активизировать РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс.

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно и почти полностью (90%) абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 64-80%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Большая часть амлодипина, находящегося в крови (95 %), связывается с белками плазмы крови. C_{max} наблюдается через 6-12 часов. Равновесные концентрации достигаются после 7-8 дней терапии. Средний объем распределения составляет 20 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а меньшая – в крови. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения». Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Выведение

Выведение состоит из двух фаз, $T_{1/2}$ конечной фазы 30 - 50 часов. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % - в неизмененном виде, а 20-25 % - через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения. Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция амлодипина в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч). Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин не удаляется при гемодиализе.

Лизиноприл

Всасывание

После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), его абсорбция может варьировать от 6 до 60 %. Биодоступность составляет 25 %. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Почти не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) 90 нг/мл достигается через 6-7 часов. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Выведение

Выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12,6 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в два раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

Пациенты с ХСН

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У данной категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16 %.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$ лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м². При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 30 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Лизиноприл выводится из организма путем гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла снижается (приблизительно на 30%), однако воздействие препарата увеличивается (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Амлодипин + Лизиноприл

Взаимодействие между действующими веществами, входящими в состав препарата, маловероятно. AUC, время достижения и величины C_{max} , $T_{1/2}$ не претерпевают изменений по сравнению с показателями каждого отдельно взятого действующего вещества. Одновременный прием пищи не влияет на всасываемость действующих веществ.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина и другим компонентам препарата;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, в т.ч. на фоне применения ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, гемодинамически значимый стеноз митрального клапана);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- шок (включая кардиогенный);
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;

- одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

С осторожностью

Тяжелые нарушения функции почек, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, азотемия, гиперкалиемия, первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, системные заболевания соединительной ткани (в том числе склеродермия, системная красная волчанка); угнетение костномозгового кроветворения, одновременная терапия иммунодепрессантами, аллопурином или прокаинамидом, либо комбинация данных факторов (риск развития агранулоцитоза и нейтропении); диета с ограничением употребления поваренной соли; гиповолемические состояния (в т. ч. в результате диареи, рвоты); гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69®); аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстран сульфата; десенсибилизирующая терапия к яду перепончатокрылых; нарушения функции печени, синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия), ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), сахарный диабет, одновременное применение с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, одновременное применение с препаратами лития, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или АРА II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности и двойной блокаде РААС), хирургическое вмешательство и общая анестезия; применение у пациентов

негроидной расы; применение у пациентов пожилого возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Амлодипин+Лизиноприл при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременность

Безопасность применения препаратов амлодипина во время беременности не установлена.

Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативном влиянии лизиноприла на плод в случае применения во время I триместра беременности нет.

За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

При выявлении беременности нужно как можно раньше прекратить прием препарата.

Период грудного вскармливания

Безопасность применения препаратов амлодипина в период грудного вскармливания не установлена. Опыт применения препаратов амлодипина показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко составляет 4,17 мкг/кг.

Лизиноприл проникает через плаценту и может выделяться в грудное молоко.

Если применение препарата Амлодипин+Лизиноприл необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Амлодипин+Лизиноприл показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза амлодипина и лизиноприла титрована до 5 мг и 10 мг соответственно или до 10 мг и 20 мг соответственно.

Таблетки препарата принимают внутрь *один раз* в сутки независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Рекомендованная начальная доза препарата Амлодипин+Лизиноприл составляет 5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла 1 раз в сутки.

При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Амлодипин+Лизиноприл можно увеличить до максимальной суточной дозы 10 мг амлодипина + 20 мг лизиноприла 1 раз в сутки.

В начале терапии препаратом может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, которая чаще возникает у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса вследствие предшествующей терапии диуретиками. Прием диуретиков должен быть прекращен за 2-3 дня до начала терапии препаратом Амлодипин+Лизиноприл.

В случаях, когда отмена диуретиков невозможна, начальная доза препарата Амлодипин+Лизиноприл составляет ½ таблетки, содержащей 5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла 1 раз в сутки, после приема которой, в течение нескольких часов следует обеспечить наблюдение за пациентом из-за возможного развития симптоматической артериальной гипотензии.

Нарушения функции почек

Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с почечной недостаточностью дозы необходимо титровать и определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин. Во время лечения препаратом необходимо контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек прием препарата необходимо прекратить и заменить его на лизиноприл и амлодипин в адекватных дозах.

Нарушения функции печени

Выведение амлодипина может быть замедлено у пациентов с нарушением функции печени. Четкие рекомендации по режиму дозирования в таких случаях не установлены, поэтому препарат Амлодипин+Лизиноприл следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью.

Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)

В клинических исследованиях не было обнаружено связанных с возрастом изменений эффективности или профиля безопасности для амлодипина и лизиноприла. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя лизиноприл и амлодипин в монотерапии.

Побочное действие

Частота побочных эффектов у пациентов, получавших комбинированный препарат, была

не выше, чем у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Побочные эффекты соответствовали полученным ранее данным по амлодипину и/или лизиноприлу.

Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при приеме комбинации препаратов: головная боль (8 %), сухой кашель (5 %) и головокружение (3 %).

Частота побочных реакций приведена отдельно для лизиноприла и амлодипина.

Данные представлены по системно-органным классам в соответствии со словарем MedDRA и со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов MedDRA	Частота	Нежелательные эффекты лизиноприла	Нежелательные эффекты амлодипина
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатия	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Васкулит, позитивный тест на антинуклеарные антитела	Повышенная чувствительность
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень редко	Гипогликемия	Гипергликемия
Нарушения со стороны психики	Нечасто	Изменение настроения, нарушения сна	Изменение настроения, бессонница, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога
	Редко	Нарушения психики	Апатия, ажитация
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль, сонливость	Сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	Системное головокружение, парестезия, дисгевзия, судорожные подергивания мышц конечностей и губ	Синкопе, тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезия
	Редко	Спутанность сознания	Мигрень
	Очень редко		Периферическая нейропатия, атаксия, амнезия, паросмия
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто		Расстройства зрения (диплопия, нарушение аккомодации),

			ксерофтальмия, боль в глазах
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто		Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто		Учащенное сердцебиение
	Нечасто	Инфаркт миокарда, тахикардия, учащенное сердцебиение, нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, усугубление симптомов ХСН, боль в груди	
	Редко		Усугубление течения ХСН
	Очень редко		Инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия	Гиперемия кожи
	Нечасто	Нарушение мозгового кровообращения, синдром Рейно	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия
	Очень редко		Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Сухой кашель	
	Нечасто	Ринит	Диспноэ, ринит, носовое кровотечение
	Редко	Одышка	
	Очень редко	Бронхоспазм, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, синусит	Кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, рвота	Боль в животе, тошнота
	Нечасто	Боль в животе, тошнота, расстройство пищеварения	Рвота, диспепсия, запор или диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, жажда
	Редко	Сухость слизистой оболочки полости рта	Повышение аппетита
	Очень редко	Панкреатит, ангионевротический отек кишечника	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Печеночная недостаточность, гепатит, холестатическая желтуха	Гепатит, желтуха, холестаз

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей	Нечасто	Аллергические реакции, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, кожная сыпь, кожный зуд, фотосенсибилизация	Кожная сыпь, пурпура, кожный зуд, ксеродермия
	Редко	Псориаз, уртикарная сыпь, алоpecia	Дерматит
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, вульгарная пузырчатка, повышенное потоотделение, псевдолимфома кожи*	Мультиформная эритема, ангионевротический отек, уртикарная сыпь, повышенное потоотделение, «холодный» пот, алоpecia, изменение цвета кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Нечасто		Артралгия, миалгия, судороги в мышцах, боль в спине, артроз
	Редко	Артралгия, миалгия, артрит	Миастения
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 расстройства и нарушения в месте введения	Часто		Периферические отеки, повышенная утомляемость
	Нечасто	Повышенная утомляемость, астения	Боль в груди, боль, недомогание, астения
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	Снижение гемоглобина и гематокрита, гипербилирубинемия, гипонатриемия, эритропения	

	Очень редко		Повышение активности «печеночных» ферментов
Нарушения со стороны эндокринной системы	Редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	

**Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, повышение титра антинуклеарных антител, повышение скорости оседания эритроцитов, эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.*

Передозировка

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатацией (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению), с целью устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

Лизиноприл

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость слизистой оболочки полости рта, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) – внутривенное введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК, концентрации мочевины, креатинина и содержания электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин

Противопоказанные комбинации

Дантролен (для внутривенного введения): у лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом на фоне применения амлодипина и внутривенного введения дантролена. Экстраполируя имеющиеся данные, следует избегать одновременного применения дантролена и амлодипина

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 240 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов в возрасте от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечалось повышение системной экспозиции амлодипина на 57%. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22%). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца неясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимавших одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским контролем.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать АД при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови. Для предупреждения токсического действия такролимуса при одновременном применении с амлодипином следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ и

с нитратами, бета-адреноблокаторами, а также усиление их антигипертензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками.

Бета-адреноблокаторы при одновременном применении с амлодипином могут вызвать обострение течения ХСН.

Одновременное применение *симвастатина* в дозе 80 мг в сутки и амлодипина в дозе 10 мг в сутки ведет к 77% увеличению экспозиции симвастатина. Рекомендуется снизить дозу симвастатина у пациентов, получающих амлодипин, до 20 мг в сутки.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран – усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление антигипертензивного действия.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При совместном применении БМКК с *препаратами лития* возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев или других групп пациентов не проводились, кроме пациентов, перенесших трансплантацию почки. Различные исследования амлодипина и циклоспорина у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении амлодипина и циклоспорина.

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию *тасонермина* в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

Прочие лекарственные взаимодействия

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с *тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ*.

У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин *можно* применять с другими антиангинальными средствами, например, нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина не было обнаружено при совместном применении с НПВП, в том числе и с индометацином.

Амлодипин можно безопасно применять с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

При одновременном применении с *силденафилом* необходим контроль АД (риск развития артериальной гипотензии).

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Не оказывает влияния на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина* (протромбиновое время).

При одновременном применении амлодипина с *циметидином* фармакокинетика амлодипина не меняется.

Амлодипин не влияет *in vitro* на степень связывания с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина*.

Алюминий/магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Кортикостероиды (минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды), тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Амифостин: возможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – механистическая мишень рапамицина в клетках млекопитающих). Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Лизиноприл

Двойная блокада РАСС

Одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (увеличивает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Баклофен: усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, требуется контроль АД, при необходимости, требуется коррекция доз гипотензивных препаратов.

С осторожностью применять лизиноприл с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, амилорид и триамтерен), препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, циклоспорином – повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при нарушении функции почек. Поэтому данные комбинации следует применять только на основе индивидуального решения врача при регулярном контроле содержания калия в плазме крови и функции почек.

При одновременном применении лизиноприла с вазодилататорами, барбитуратами, антипсихотическими средствами (нейролептиками), трициклическими антидепрессантами, средствами для общей анестезии, миорелаксантами, БМКК, бета-адреноблокаторами возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Этанол усиливает действие лизиноприла.

При одновременном применении с *нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)* (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислотой в дозе более 3 г/сутки, эстрогенами, а также симпатомиметиками, снижается антигипертензивное действие лизиноприла. НПВП, в том числе ЦОГ-2, и ингибиторы АПФ увеличивают содержание калия в плазме крови и могут ухудшать функцию почек. Этот эффект обычно обратим.

Лизиноприл замедляет выведение *препаратов лития*, поэтому при одновременном применении происходит обратимое увеличение его концентрации в плазме крови, что может повышать вероятность развития нежелательных явлений, поэтому следует контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

При одновременном применении с *антацидами* и *колестирамином* снижается всасывание лизиноприла в ЖКТ.

При одновременном применении лизиноприла с препаратами, содержащими *ко-тримоксазол* (*триметоприм+сульфаметоксазол*) повышается риск развития гиперкалиемии.

При одновременном применении лизиноприла с *гепарином* возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

Совместное применение с *селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)* может приводить к выраженной гипонатриемии.

При совместном применении лизиноприла и *гипогликемических лекарственных средств* (инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь) может повышаться вероятность снижения концентрации глюкозы в крови и риск гипогликемии.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота для внутривенного введения описан *симптомокомплекс*, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Совместное применение с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками* может увеличить риск развития лейкопении.

Совместное применение с *эстрамустином, ингибиторами mTOR* (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом, а также *рацекадотрилом* (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи) и *ингибиторами нейтральной эндопептидазы* (например, сакубитрилом) – увеличение риска развития ангионевротического отека.

С *ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП IV) типа (глиптинами)*, например, *линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином* - увеличение риска развития ангионевротического отёка.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и *рацекадотрила* (ингибитор энкефалиназы). При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими *сакубитрил* (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение

препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Особые указания

Для определения оптимальной поддерживающей дозы, необходимо режим дозирования определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин, с одновременным контролем функции почек. Комбинированный препарат Амлодипин+Лизиноприл показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза амлодипина и лизиноприла титрована до 5 мг и 10 мг или 10 мг и 20 мг, соответственно.

В случае снижения функции почек прием препарата Амлодипин+Лизиноприл необходимо отменить и заменить его на монотерапию препаратами в адекватных дозах. Кроме того, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретиков.

Препарат Амлодипин+Лизиноприл не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Применение препарата Амлодипин+Лизиноприл у пациентов с инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с отсутствием достаточного опыта клинического применения.

Препарат Амлодипин+Лизиноприл не следует применять для купирования гипертонического криза.

Аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все сосудорасширяющие препараты, препарат Амлодипин+Лизиноприл следует применять с осторожностью у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка и стенозом митрального клапана. При гемодинамически значимой обструкции выносящего тракта левого желудочка применение препарата Амлодипин+Лизиноприл противопоказано.

Амлодипин

Сердечно-сосудистые заболевания

В редких случаях у пациентов с ишемической болезнью сердца (особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии после начала применения БМКК или после увеличения их дозировки.

Хотя в целом БМКК следует с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, амлодипин в кратко- и долгосрочных клинических исследованиях не увеличивал смертность или частоту развития сердечно-сосудистых

осложнений у пациентов с ХСН. На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III и IV функционального класса по классификации NYHA) ишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования сердечной недостаточности.

Синдром «отмены»

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата. Амлодипин не предотвращает развитие синдрома «отмены» при резком прекращении приема бета-адреноблокаторов.

Нарушение функции печени

Контролируемые исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. У небольшого количества пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью отмечено увеличение $T_{1/2}$ амлодипина.

В настоящий момент рекомендации по режиму дозирования не разработаны, в связи с чем, данный препарат следует назначать с осторожностью, предварительно определив ожидаемую пользу и потенциальный риск лечения. Пациенты с печеночной недостаточностью при необходимости применения амлодипина должны находиться под наблюдением врача. В некоторых случаях (например, при умеренной печеночной недостаточности) рекомендуется применение более низкой начальной дозы амлодипина (2.5 мг в сутки).

Периферические отеки

Незначительно или умеренно выраженные периферические отеки были наиболее частым нежелательным явлением амлодипина в клинических исследованиях. Частота возникновения периферических отеков возрастает с увеличением дозы (при применении амлодипина в дозе 2.5 мг, 5 мг и 10 мг в сутки отеки возникали соответственно у 1,8%, 3,0% и 10,8% пациентов). Следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением амлодипина, от симптомов прогрессирования левожелудочковой сердечной недостаточности.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

В единичных случаях при проведении ЭКО на фоне применения БМКК, отмечались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что приводило к нарушению их функций. При безуспешных попытках ЭКО и при исключении других причин бесплодия, следует принимать во внимание вероятность влияния на сперматозоиды БМКК при условии их применения.

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. В клинических исследованиях частота нежелательных явлений у пациентов в возрасте ≥ 65 лет была примерно на 6% выше, чем у более молодых пациентов. Изменение доз амлодипина не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Прочее

Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Пациентам с малой массой тела, пациентам невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться уменьшение дозы амлодипина.

Лизиноприл

Артериальная гипотензия

Выраженное снижение АД с развитием клинических симптомов может наблюдаться у пациентов со снижением ОЦК и/или содержания натрия вследствие приема диуретиков, потери жидкости или по другим причинам, например, при повышенном потоотделении, длительной рвоте и/или диарее. Необходимо восстановление потери жидкости и/или натрия до начала терапии препаратом Амлодипин+Лизиноприл. Необходимо мониторировать АД после приема начальной дозы. Подобные состояния относятся к пациентам с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдали повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, в большинстве случаев минимальное или транзиторное, более выраженное при одновременном приеме ингибиторов АПФ и диуретика. Это наиболее характерно для пациентов с заболеваниями почек в анамнезе.

Ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани зарегистрированы у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. В этих случаях прием препарата Амлодипин+Лизиноприл следует немедленно прекратить и за пациентом вести тщательное медицинское наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Отек лица, губ и конечностей обычно проходит самостоятельно, тем не менее, для уменьшения выраженности симптомов следует применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. При выявлении отека языка, глотки или гортани, которые являются причиной обструкции дыхательных путей, необходимо срочно начать мероприятия неотложной помощи. К надлежащим мерам относятся: применение 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) подкожно в дозе 0,3-0,5 мг или 0,1 мг внутривенно медленно, с последующим внутривенным введением глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов и одновременным наблюдением за жизненно важными функциями.

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, редко встречался отек кишечника. Эти пациенты предъявляли жалобы на боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предшествующего отека лица не наблюдали и активность С-1 эстеразы была в пределах нормы. Ангионевротический отек диагностирован по данным компьютерной томографии ЖКТ, или после ультразвукового исследования, или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после отмены ингибитора АПФ. Отек кишечника следует включить в дифференциально-диагностический ряд болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактические реакции у пациентов на гемодиализе

У пациентов, которым проводился гемодиализ через полиакрилонитриловые мембраны (например, AN69*) и которые одновременно получали ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи анафилактического шока, поэтому необходимо избегать такой комбинации. Пациентам рекомендуется применять либо другой вид диализной мембраны, либо гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Анафилактические реакции у пациентов во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Редко у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с помощью декстран сульфата, развивались жизнеугрожающие анафилактические реакции. Такие реакции предотвращали путем отмены приема ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции, связанные с десенсибилизацией ядом перепончатокрылых

Иногда у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, при десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, ос или пчел) развивались анафилактические реакции. Такие жизнеугрожающие ситуации можно избежать при своевременной отмене ингибитора АПФ перед проведением процедуры десенсибилизации.

Нарушения функции печени

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита и перерастал в фульминантный некроз печени и в

нескольких случаях привел к летальному исходу. Механизм этого синдрома неясен. Пациентам, получающим препарат Амлодипин+Лизиноприл, и у которых развивается желтуха или наблюдается повышение активности «печеночных» ферментов, следует отменить препарат с последующим наблюдением за их состоянием.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, зарегистрированы нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения встречается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Препарат Амлодипин+Лизиноприл следует применять с особой осторожностью у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, при проведении иммуносупрессивной терапии, во время лечения аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились тяжелые инфекционные заболевания, которые в нескольких случаях не подверглись коррекции при антибиотикотерапии. Во время лечения препаратом Амлодипин+Лизиноприл необходим периодический контроль лейкоцитов (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Кашель

Во время применения ингибиторов АПФ часто регистрировали кашель. Как правило, кашель непродуктивный, постоянный и прекращался после отмены препарата. При дифференциальном диагнозе кашля, надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство/общая 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, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением ОЦК.

Пожилые пациенты

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек следует провести коррекцию дозы, применяя отдельно амлодипин и лизиноприл.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдали повышение

содержания калия в сыворотке крови. Группу риска по развитию гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, острой сердечной недостаточностью, дегидратацией, метаболическим ацидозом или при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок, калийсодержащих заменителей соли или любых других лекарственных препаратов, приводящих к повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарина). При необходимости одновременного приема с вышеперечисленными препаратами необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Применять препарат Амлодипин+Лизиноприл необходимо с осторожностью (риск развития выраженного снижения артериального давления и головокружения), поэтому в начале лечения рекомендуется избегать управления транспортными средствами, работы с механизмами и выполнения другой работы, требующей повышенной концентрации внимания.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг + 10 мг, 10 мг + 20 мг.

По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, зд. 11.

Производитель: ООО «Озон Фарм»

Россия, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон Фарм»

Россия, 445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru