|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»от «08»\_\_\_\_08\_\_\_\_2023 г.№ N066032, N066031, N066027 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

ВиваКор®

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/20 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Сердечно-сосудистая система. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента. Лизиноприл и амлодипин.

Код АТХ С09ВВ03

**Показания к применению**

* эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых
* в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с адекватным контролем артериального давления на фоне одновременного приема лизиноприла и амлодипина в указанных дозах

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

*Связанные с лизиноприлом:*

* повышенная чувствительность к лизиноприлу или к любому другому ингибитору ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ)
* ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АКФ
* наследственный или идиопатический ангионевротический отек
* 2-й и 3-й триместры беременности
* одновременный прием препарата ВиваКор® с препаратами алискирена противопоказан у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м2)
* одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

*Связанные с амлодипином:*

* повышенная чувствительность к амлодипину или к любому другому производному 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 препаратом ВиваКор®:*

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

* повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ
* возраст до 18 лет
* период грудного вскармливания

***Необходимые меры предосторожности при применении***

*Если у Вас имеется какое-либо из состояний/заболеваний, указанных ниже, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом до начала приема препарата:*

Аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, ХСН неишемического генеза ФК III‒IV, острый инфаркт миокарда (а также в течение 1 месяца после острого инфаркта миокарда), стенокардия Принцметала, синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия или брадикардия), тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и заменителей соли на основе калия, миелосупрессия, сахарный диабет, гиперкалиемия, гипонатриемия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз почечной артерии у пациентов с единственной почкой, состояние после трансплантации почек, почечная недостаточность, азотемия, гемодиализ с использованием мембран с высокой проницаемостью, первичный альдостеронизм, диета с ограничением соли, состояния, связанные со снижением объема циркулирующей крови (в том числе рвота и диарея), пожилой возраст, печеночная недостаточность, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде РААС), применение у пациентов негроидной расы.

Если Вы не уверены в том, относится ли вышеуказанное к Вам, проконсультируйтесь с врачом или фармацевтом, прежде чем принимать ВиваКор®.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

*Взаимодействия, связанные с лизиноприлом*

*Гипотензивные препараты*

При применении лизиноприла совместно с другими гипотензивными препаратами (например, нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами) возможно резкое снижение артериального давления (аддитивный эффект).

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при совместном применении с ингибиторами АКФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с повышенным риском таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с использованием только одного препарата, блокирующего РААС.

*Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека*

*Ингибиторы нейтральной эндопептидазы*

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АКФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АКФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АКФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил.

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

*Тканевые активаторы плазминогена*

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

Одновременный прием ингибиторов АКФ с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) или вилдаглиптином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека.

*Диуретики*

Одновременный прием диуретических средств с лизиноприлом, как правило, оказывает дополнительное гипотензивное действие.

При назначении лизиноприла пациентам, которые уже принимают диуретики и особенно которым недавно назначены диуретики, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Риск развития симптоматической гипотензии может быть снижен при прекращении приема диуретиков до начала лечения лизиноприлом.

*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.

*Циклоспорин*

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

*Гепарин*

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

Если лизиноприл применяется одновременно с калийнесберегающим диуретиком, гипокалиемия, обусловленная приемом диуретика, может уменьшиться.

*Препараты лития*

При одновременном применении ингибиторов АКФ и препаратов лития сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови и появлении токсических эффектов. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития токсических эффектов лития и усиливать уже повышенный риск токсичности лития на фоне применения ингибиторов АКФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации, следует тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г/сут*

При одновременном применении ингибиторов АКФ и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ацетилсалициловая кислота в качестве противовоспалительного препарата, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременный прием ингибиторов АКФ и НПВП может повышать риск нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и повышать содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Данные эффекты обычно обратимы. Эта комбинация должна назначаться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточный объем жидкости. Кроме того, следует рассмотреть необходимость контроля функции почек после назначения комбинированной терапии и проводить его периодически в дальнейшем.

*Препараты золота*

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

*Трициклические антидепрессанты / нейролептики / средства для общей анестезии*

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АКФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления.

*Симпатомиметики*

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АКФ.

*Гипогликемические препараты*

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АКФ и гипогликемических препаратов (инсулины, гипогликемические препараты для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Развитие данного явления наиболее вероятно в течение первых недель лечения комбинацией препаратов, а также у пациентов с почечной недостаточностью.

*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*

*Ингибиторы изофермента CYP3A4*

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты азольной группы, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина и соответственно риска развития артериальной гипотензии. Клинические проявления указанных фармакокинетических изменений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы препарата.

Кларитромицин — ингибитор изофермента CYP3A4. Применение кларитромицина у пациентов, получающих амлодипин, увеличивает риск развития артериальной гипотензии. Пациенты, принимающие кларитромицин одновременно с амлодипином, должны находится под тщательным медицинским наблюдением.

*Индукторы изофермента CYP3A4*

При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в крови может изменяться. По этой причине следует как контролировать артериальное давление, так и корректировать дозу препарата во время и после одновременного применения, особенно с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицином, препаратами Зверобоя продырявленного).

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может повышаться биодоступность и, вследствие этого, усиливаться гипотензивный эффект.

*Дантролен (внутривенное введение)*

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении 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 полностью неизвестен. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

*Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR)*

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, эверолимус, темсиролимус, являются субстратами изофермента CYP3A4. Амлодипин — слабый ингибитор изофермента CYP3A4. Амлодипин при одновременном приеме с ингибиторами mTOR может увеличивать концентрацию ингибиторов mTOR в крови.

*Циклоспорин*

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

*Симвастатин*

Многократный прием амлодипина в дозе 10 мг в комбинации с симвастатином в дозе 80 мг приводил к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Таким образом, пациентам, получающим амлодипин, следует принимать симвастатин в суточной дозе не выше 20 мг.

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

***Специальные предупреждения***

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

*Связанные с лизиноприлом:*

*Симптоматическая гипотензия*

Симптоматическая гипотензия редко возникает у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией на фоне применения лизиноприла артериальная гипотензия с большей вероятностью возникнет на фоне гиповолемии, например, при применении диуретиков, ограничения поваренной соли в диете, при проведении диализа, диарее или рвоте, или наличии выраженной ренин-зависимой гипертензии. У пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от наличия сопутствующей почечной недостаточности, наблюдалось развитие симптоматической гипотензии. Наиболее вероятно развитие симптоматической гипотензии у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью, при которой используются более высокие дозы петлевых диуретиков, гипонатриемией или функциональной почечной недостаточностью. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической гипотензии необходим тщательный контроль состояния при начале терапии или коррекции дозы. То же самое относится к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых слишком выраженное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

При возникновении артериальной гипотензии следует придать пациенту горизонтальное положение, при необходимости, рекомендовано внутривенное вливание 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия, как правило, не является противопоказанием для дальнейшего лечения препаратом; дальнейшее лечение обычно проходит без осложнений после восстановления артериального давления в результате коррекции гиповолемии.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным артериальным давлением возможно дополнительное снижение системного артериального давления при применении лизиноприла. Данный эффект ожидаем и не является поводом для прекращения лечения. Если гипотензия приводит к клиническим проявлениям, то может быть показано снижение дозы или прекращение приема 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 100 мм.рт.ст. или ниже, или с кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда дозу следует уменьшить, если систолическое артериальное давление составляет 120 мм.рт.ст. или ниже. Поддерживающие дозы следует уменьшить до 5 мг или, временно, до 2,5 мг, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм.рт.ст. или ниже. В случае сохранения артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление 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 АКФ, лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, такой как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия.

*Почечная недостаточность*

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина у пациента, а затем в зависимости от реакции пациента на лечение. Рутинный 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 АКФ может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек. В таких случаях сообщалось об острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У некоторых пациентов с двухсторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, которые получали ингибиторы АКФ, 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 титровать 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, которые определялись как концентрация креатинина в сыворотке крови превышающая 177 мкмоль/л и/или протеинурия, превышающая 500 мг/24 часа. В случае развития нарушения функции почек во время лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке превышающая 265 мкмоль/л или в два 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 АКФ, 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 лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

Очень редко сообщалось о случаях смерти 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 АКФ 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 АКФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АКФ.

Одновременный прием ингибиторов АКФ с препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека. Прием первой дозы препарата, содержащего сакубитрил (ингибитор неприлизина), должен быть не ранее 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы препарата, содержащего сакубитрил.

Одновременный прием ингибиторов АКФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), а также с вилдаглиптином может увеличивать риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с дыхательной недостаточностью или без нее). У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, 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 использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69), и одновременно получавших ингибитор АКФ. 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 АКФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом, возникали жизнеугрожающие анафилактоидные реакции. Такие реакции предотвращали путем временной отмены ингибитора АКФ перед каждой процедурой афереза.

*Десенсибилизация*

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

*Печеночная недостаточность*

В очень редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома неясен. Пациентам, получающим лизиноприл, у которых 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, получавших ингибиторы АКФ. У пациентов с нормальной функцией почек без других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АКФ.

Лизиноприл следует назначать с особой осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в нескольких случаях не 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 о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

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

Получены данные, что сопутствующее применение ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена по этой причине не рекомендована.

Если двойная блокада абсолютно необходима, то такое лечение следует проводить под врачебным наблюдением при частом тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. У пациентов с диабетической нефропатией не следует применять комбинированную терапию ингибиторами АКФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II.

*Расовая принадлежность*

У пациентов негроидной расы ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента чаще вызывают ангионевротический отек, чем у пациентов другой расовой принадлежности.

Как и в случае с другими ингибиторами АКФ, 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 уровнем ренина у пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

*Кашель*

Сообщалось о кашле при применении ингибиторов АКФ. Кашель обычно является непродуктивным, персистирующим и исчезает после отмены препарата. Кашель, индуцированный приемом ингибиторов АКФ, 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, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением объёма циркулирующей крови.

*Гиперкалиемия*

Ингибиторы АКФ 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 (в том числе, калийсодержащие заменители соли), 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 триметоприм/сульфаметоксазол, также известный под названием ко-тримаксазол, 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 АКФ. В случае необходимости одновременного применения указанных выше препаратов следует проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функции почек.

*Пациенты с сахарным диабетом*

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты внутрь или получающих инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии.

*Препараты лития*

Как правило, не рекомендован одновременный прием препаратов лития и лизиноприла.

*Беременность*

Не следует начинать лечение ингибиторами АПФ во время беременности. Если продолжение лечения ингибитором АПФ не признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить альтернативное лечение.

*Связанные с амлодипином*

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

*Пациенты с сердечной недостаточностью*

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

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.

*Применение у пациентов с печеночной недостаточностью*

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечаются удлинение периода полувыведения амлодипина и увеличение площади под кривой «концентрация-время» (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. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью могут потребоваться медленное увеличение дозы и тщательное наблюдение.

*Применение у пациентов пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста повышать дозу следует с осторожностью.

*Применение при почечной недостаточности*

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.

*Применение у детей*

Эффективность и безопасность применения препарата ВиваКор® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

Рекомендуемая доза - одна таблетка в сутки.

Максимальная суточная доза - одна таблетка.

Как правило, [комбинированные препараты с фиксированными дозами](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=6089115_2_1&s1=fixed-dose%20combination) не подходят для начальной терапии.

Препарат ВиваКор® показан только тем пациентам, для которых подобранные оптимальные поддерживающие дозы лизиноприла и амлодипина составляют 5 мг и 5 мг в случае с препаратом ВиваКор® 5мг/5мг, 5 мг и 10 мг в случае с препаратом ВиваКор® 5 мг/10 мг и 10 мг и 20 мг в случае с препаратом ВиваКор® 10 мг/20 мг.

При необходимости коррекции дозы можно рассмотреть целесообразность подбора дозы отдельных компонентов.

*Особые группы пациентов*

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Для определения оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с почечной недостаточностью подбор доз следует производить в индивидуальном порядке, используя отдельные компоненты препарата – лизиноприл и амлодипин.

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

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Рекомендации относительно доз у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью еще не разработаны, поэтому подбор доз таким пациентам следует осуществлять с осторожностью, и начинать следует с минимальной дозы в диапазоне дозирования. Для определения оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с печеночной недостаточностью подбор доз следует производить 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.

*Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)*

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

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

Дети (< 18 лет)

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

***Метод и путь введения***

Для приема внутрь.

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

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с выраженной артериальной гипотензией, острая сосудистая недостаточность, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность гипервентиляция, тахикардия, ощущение 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 контроль за концентрацией 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 можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа.Применение высокопроточных полиакрилонитриловых мембран во время диализа не рекомендуется.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

В случае, если Вам не понятен способ применения лекарственного препарата, рекомендуем обратиться за консультацией к медицинскому работнику.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

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%).

Лизиноприл

*Часто (может развиться у 1 из 10 пациентов):*

головокружение, головная боль, ортостатические эффекты (включая артериальную гипотензию), кашель, диарея, рвота, нарушение функции почек.

*Нечасто (может развиться у 1 из 100 пациентов):*

изменение настроения, нарушения сна, галлюцинации, парестезия, вертиго, дисгевзия (нарушения вкуса), инфаркт миокарда вероятно вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска, чувство учащенного сердцебиения, тахикардия, острое нарушение мозгового кровообращения, вероятно вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска; синдром Рейно, ринит, тошнота, боль в животе, нарушение пищеварения, сыпь, кожный зуд, импотенция, повышеннаяутомляемость, астения, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов, гиперкалиемия.

*Редко (может развиться у 1 из 1000 пациентов):*

синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ), спутанность сознания, паросмия (нарушение обоняния), сухость во рту, крапивница, выпадение волос, псориаз, гиперчувствительность/ангионевротический отек: отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, уремия, острая почечная недостаточность, гинекомастия, снижение гематокрита, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, гипонатриемия.

*Очень редко (может развиться у 1 из 10000 пациентов):*

угнетение костномозгового кроветворения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные нарушения, гипогликемия, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, гепатит, печёночно-клеточная или холестатическая желтуха, печеночная недостаточность, гипергидроз, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, псевдолимфома кожи\*, олигурия / анурия.

*Частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных):* анафилактическая/анафилактоидная реакция, депрессия, обморок.

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

Амлодипин

*Очень часто (может развиться более чем у 1 из 10 пациентов):*

Периферические отеки.

*Часто (может развиться у 1 из 10 пациентов):*

сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), нарушения зрения (в том числе диплопия), ощущение сердцебиения, «приливы» крови в коже лица, одышка, боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации (диарея и запор), отек лодыжек, мышечные судороги, повышенная утомляемость, астения.

*Нечасто (может развиться у 1 из 100 пациентов):*

бессонница, колебания настроения (в том числе беспокойство), депрессия, обморок, тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезия, гипертонус, аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий), артериальная гипотензия, кашель, ринит, рвота, сухость во рту, алопеция, кожная сыпь, экзантема, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, кожный зуд, артралгия, миалгия, боль в спине, крапивница, расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, боль, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела.

*Редко (может развиться у 1 из 1000 пациентов):*

спутанность сознания.

*Очень редко (может развиться у 1 из 10000 пациентов):*

тромбоцитопения, лейкопения, аллергические реакции, гипергликемия, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов\*\*, мультиформная эритема, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация.

*Частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных):*

экстрапирамидные нарушения, токсический эпидермальный некролиз.

\*\* Чаще всего соответствует холестазу.

Дети

Данные по безопасности, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что лизиноприл, в целом, хорошо переносился у детей с артериальной гипертензией, и что профиль безопасности в этой возрастной группе сравним с таковым у взрослых пациентов.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* амлодипина бесилат 6.94 мг или 13.88 мг (в пересчете на сухое вещество амлодипин 5 мг или 10 мг), лизиноприла дигидрат 5.44 мг, 10.88 мг или 21.76 мг (в пересчете на сухое вещество лизиноприл 5 мг, 10 мг или 20 мг),

*вспомогательные вещества*: cтарлак (смесь 85% лактозы моногидрата и 15% крахмала кукурузного), натрия крахмал гликолят, аэросил, магния стеарат.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью белого или почти белого цвета (для дозировки 5 мг/5 мг).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью белого или почти белого цвета (для дозировки 5 мг/10 мг).

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью белого или почти белого цвета (для дозировки 10 мг/20 мг).

**Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток (для дозировок 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг и 10 мг/20 мг) или 7 таблеток (для дозировки 10 мг/20 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 (для дозировок 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг и 10 мг/20 мг) или 4 (для дозировки 10 мг/20 мг) контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

**Срок хранения**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

***Условия хранения***

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz

**Держатель регистрационного удостоверения**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «ВИВА ФАРМ», Республика Казахстан

050030, г. Алматы, ул. Дегдар, 33

Тел.: +7 (727) 383 74 63, факс: +7 (727) 383 74 56

Электронная почта: pv@vivapharm.kz