

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ГПРИЛ-А ПЛЮС**  
**(HIPRIL-A PLUS)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 5 мг амлодипіну та 10 мг лізиноприлу;

*допоміжні речовини:* магнію стеарат, лактоза, крохмаль кукурудзяний, повідон, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Код АТС С09В.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Артеріальна гіпертензія.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, артеріальна гіпотензія. Ангіоневротичний набряк в анамнезі, у тому числі ідіопатичний, спадковий набряк Квінке чи викликаний будь-яким блокатором АПФ. Вагітність. Період годування груддю. Дитячий вік (ефективність і безпека застосування не встановлені).

**Спосіб застосування та дози.** У дорослих препарат застосовують по 1 таблетці один раз на добу.

Добова доза, залежно від індивідуальної чутливості, може бути підвищена до 2 таблеток на добу.

У хворих літнього віку рекомендується застосовувати препарат у дозі 1 таблетка на добу.

У хворих із нирковою недостатністю, враховуючи лізиноприл, початкова доза не повинна перевищувати 5 мг (0,5 таблетки).

**Побічні реакції.** Зумовлені складовими препарату для амлодипіну характерні: прискорене серцебиття, задишка, припливи, набряки нижніх кінцівок, запаморочення, головний біль, сонливість, відчуття втомленості, рідко – зміна настрою, астенія, м'язові судоми, міалгія, порушення зору, парестезії, диспептичні симптоми, нудота, біль у животі; рідко – підвищення рівня печінкових трансаміназ та жовтуха (обумовлені холестазом), рідко – часте сечовипускання, гінекомастія, імпотенція, рідко – мультиформна еритема, висип на шкірі, свербіж, набряки, гіперплазія ясен.

Для лізиноприлу характерні такі побічні явища: запаморочення, головний біль, слабкість, пронос, сухий кашель, нудота, блювання, ортостатична гіпотензія, висип на шкірі, біль у грудях, анорексія, дисгевзія (порушення смаку), порушення функції печінки, холестаз, порушення функції нирок, алергічні реакції. Інші побічні явища зустрічаються рідше, ніж в 1 % випадків.

Реакція гіперчутливості включає ангіоневротичний набряк, локалізований на обличчі, губах, язиці, надгортаннику, гортані (в 0,1 % випадків). У таких випадках слід негайно припинити прийом препарату і провести відповідну симптоматичну терапію.

Застосування антигістамінних препаратів буде корисним для усунення симптомів набряку.

Ангіоневротичний набряк з набряком гортані може бути фатальним. Ураження язика, надгортанника, гортані викликає спазм м'язів дихальних шляхів, тому потрібна негайна адекватна фармакотерапія: підшкірне введення 0,3 – 0,5 мл 0,1 % (0,3 – 0,5 мг) або повільне внутрішньовенне введення адреналіну гідрохлориду, після чого застосовують глюкокортикоїди та антигістамінні препарати.

Зміни лабораторних показників. При прийомі інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) в окремих випадках спостерігали агранулоцитоз; не можна виключити розвиток агранулоцитозу і при застосуванні лізиноприлу.

Показник гемоглобіну і гематокриту може дещо знизитися при тривалому прийомі препарату.

Гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну і сечовини крові може спостерігатися здебільшого при наявності захворювань нирок, при цукровому діабеті або реноваскулярній гіпертонії.

Описано один випадок з артралгією, міалгією, гарячкою.

**Передозування.** *Симптоми:* виражена артеріальна гіпотензія. *Лікування:* підтримка функції серцево-судинної системи. Для поновлення тону судин варто застосувати судинозвужувальні препарати (при відсутності протипоказань до їх застосування); для усунення наслідків блокади кальцієвих каналів – внутрішньовенне введення глюконату кальцію. Гемодіаліз не ефективний.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату для дітей не встановлені.

**Особливі заходи безпеки.** Слід обережно застосовувати препарат для хворих із порушеннями функції печінки, оскільки період напіввиведення амлодипіну (як і всіх блокаторів кальцієвих каналів) у таких хворих збільшується.

Значне зниження артеріального тиску, симптоматична гіпотензія можуть виникати у хворих, котрі застосовують діуретики або втратили рідину внаслідок потіння, тривалого блювання, проносу і тому знаходяться у стані дефіциту натрію і/або об'єму рідини, а також при серцевій недостатності (див. розділ „Спосіб застосування та дози”).

При виникненні гіпотензії хворий повинен знаходитися в положенні лежачи. При необхідності для компенсації втраченої рідини проводиться інфузія фізіологічного розчину.

До початку лікування препаратом по можливості слід нормалізувати рівень натрію і/або повернути втрачений об'єм рідини, ретельно контролювати дію початкової дози препаратом на артеріальний тиск хворого.

У випадку стенозу ниркової артерії (особливо при білатеральному стенозі або при наявності стенозу артерії єдиної нирки), а також при недостатності кровообігу внаслідок низького вмісту натрію і/або рідини в організмі лізиноприл може призвести до зниження ниркової функції, аж до розвитку гострої ниркової недостатності. Після відміни препарату функція нирок нормалізується.

*Лізиноприл*, як складова препарату може посилювати ефект алкоголю, а також зменшувати дію діуретиків, які впливають на виділення калію. При встановленні вагітності препарат необхідно відмінити якомога швидше.

#### Хірургічне втручання/анестезія

Хірургічні операції та застосування наркотичних засобів, які викликають гіпотензію, на фоні терапії препаратом також можуть супроводжуватися значним зниженням артеріального тиску за рахунок інгібіції утворення ангіотензину II. Гіпотензія може бути усунена введенням рідини.

Потрібна особлива обережність при визначенні дози хворим літнього віку, оскільки така ж доза сприяє підвищенню рівня препарату у крові, незважаючи на те, що відхилення в гіпотензивній дії не відрізнялись у літніх і молодих пацієнтів.

Оскільки при застосуванні препарату не можна виключати потенційний ризик виникнення агранулоцитозу, потрібен періодичний контроль картини крові. Застосування препарату в умовах діалізу з поліакрил-нітріл-мембраною може призвести до виникнення анафілактичного шоку, тому рекомендується або інший тип мембрани для діалізу, або призначення антигіпертензивного препарату іншого типу.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Особлива обережність необхідна при призначенні препарату водіям автотранспорту та особам, які працюють в умовах підвищеного ризику виробництва, здебільшого на початку лікування.

При визначенні дози потрібен індивідуальний підхід.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.** Амлодипін. Клінічно значущої взаємодії амлодипіну з тiazидними діуретиками, бета-адреноблокаторами, нітратами пролонгованої дії, сублінгвальними препаратами нітроглицерину, нестероїдними протизапальними засобами, антибіотиками, пероральними гіпоглікемічними препаратами не виявлено.

При поєднаному застосуванні циметидину та амлодипіну фармакокінетичні показники останнього не змінюються.

У здорових добровольців застосування амлодипіну суттєво не змінювало впливу варфарину на протромбіновий час.

Результати досліджень *in vitro* з використанням плазми людини свідчать про те, що амлодипін не впливає на зв'язування з білками дигоксину, фенітоїну, кумарину, індометацину.

Згідно з даними фармакокінетичних досліджень, амлодипін суттєво не впливає на фармакокінетичні параметри циклоспорину.

**Лізиноприл.** Особливо слід бути обережним при одночасному застосуванні препарату з калійзберігаючими діуретиками (наприклад: спіронолактон, триамтерен, амilorид), препаратами, що містять солі калію (підвищується ризик розвитку гіперкаліємії, особливо при пониженій функції нирок). Одночасно ці препарати можна призначати тільки після визначення лікарем індивідуальної дози для кожного хворого при регулярному контролі рівня калію у плазмі крові, а також функції нирок.

Обережно лізиноприл слід застосовувати у поєднанні:

- з діуретиками (при додатковому введенні діуретика хворому, якого лікували лізиноприлом, як правило, має місце додатковий антигіпертензивний ефект);
- з іншими антигіпертензивними засобами (посилення ефекту);
- із нестероїдними протизапальними засобами, особливо з індометацином (антигіпертензивний ефект може зменшитись);
- із літієм (виділення літію може зменшитись, тому необхідно регулярно контролювати рівень у сироватці);
- засобами, які пригнічують функцію кісткового мозку;
- алкоголем, наркотичними засобами, анестетиками.

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Амлодипін – блокатор кальцієвих каналів групи дигідропіридину, який інгібує трансмембранне перенесення іонів кальцію у клітини міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії препарату обумовлений розслаблювальним ефектом на гладкі м'язи судин. Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії не встановлено, але відомо, що амлодипін зменшує ішемію міокарда двома шляхами:

1. Амлодипін розширює периферичні артеріоли і знижує загальний периферичний опір. Оскільки частота серцевих скорочень практично не змінюється, то зменшення навантаження на серце призводить до зниження потреби у кисні.
2. Механізм дії амлодипіну також включає в себе розширення головних коронарних артерій та коронарних артеріол як у незмінених, так в ішемізованих зонах міокарда.

Лізиноприл – відноситься до інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, знижує рівень ангіотензину II і альдостерону у плазмі. Під дією препарату зменшується периферичний опір судин, може збільшитись хвилиний об'єм крові, при цьому частота серцевих скорочень практично не змінюється, а нирковий кровотік може посилюватися.

Ефективність препарату зберігається при тривалому застосуванні.

Синдром відміни не характерний.

**Фармакокінетика.** Фармакокінетика препарату зумовлена особливостями його складових. Після застосування внутрішньо амлодипін повільно та майже повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту незалежно від прийому їжі, при цьому максимальна концентрація препарату у плазмі крові спостерігається через 6–12 год. Біодоступність амлодипіну становить 60 – 65 %.

*Розподіл.* Обсяг розподілу препарату становить приблизно 20 л/кг. 97,5 % амлодипіну зв'язуються з білками плазми крові. Амлодипін добре проникає в органи та тканини організму. Стійка концентрація амлодипіну у плазмі крові досягається через 7–8 діб безперервного застосування препарату.

*Метаболізм.* Амлодипін біотрансформується у печінці до неактивних метаболітів.

*Виведення.* Амлодипін виводиться з організму із сечею: 10 % дози - у незмінному стані та 60% - у вигляді неактивних метаболітів. Виведення метаболітів амлодипіну є двофазним, період напіввиведення у середньому становить 35 – 50 год.

*Фармакокінетика в особливих клінічних випадках.* При порушенні функції печінки термін напіввиведення амлодипіну подовжується.

При пероральному прийомі лізиноприл добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті незалежно від прийому їжі. Не зв'язується з іншими білками сироватки, крім ангіотензинконвертуючого ферменту. Антигіпертензивний ефект спостерігається приблизно через годину після прийому препарату внутрішньо, досягає максимуму через 6 год. і зберігається протягом 24 год. Тривалість ефекту залежить також від прийнятої дози.

В організмі не метаболізується, виділяється нирками. Час напіввиведення – 12 год.

**Фармацевтичні характеристики:**

*основні фізико-хімічні властивості:* білого кольору, круглі, плоскі таблетки, зі скошеними краями, з розподільчою рискою на одному боці.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі до 30<sup>0</sup> С, у сухому та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Мікро Лабс Лімітед.

**Місцезнаходження.** Р.С. 63/3 і 4, Тхірувандар Коїл, Пондічері – 605 102, Індія