

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОМБИПРИЛ-КВ

Состав:

действующие вещества: amlodipine; lisinopril;

1 таблетка содержит амлодипина 5 мг (в виде амлодипина бесилата 6,94 мг) и лизиноприла 10 мг (в виде лизиноприла дигидрата 10,88 мг);

вспомогательные вещества: магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят (тип А).

Лекарственная форма. Таблетки.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Код АТС С09В В03.

Клинические характеристики.

Показания. Эссенциальная гипертензия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Тяжелая артериальная гипотензия; ангионевротический отек в анамнезе (вызванный любым ингибитором АПФ, идиопатический или наследственный); выраженный стеноз аорты или митрального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия, кардиогенный шок; сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда (в первые 28 дней); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).

Способ применения и дозы. Препарат назначают в тех случаях, когда не удается достичь желаемого уровня артериального давления при монотерапии одним из компонентов препарата.

Доза для взрослых (при монотерапии) — 1 таблетка в сутки независимо от приема пищи. В зависимости от индивидуальной чувствительности суточная доза может быть повышена до 2 таблеток в сутки.

Больным, которые предварительно принимали диуретики, рекомендуется за два-три дня до начала терапии Комбиприлом-КВ отменить диуретик. Если это невозможно, начальная доза препарата составляет ½ таблетки в сутки. В этом случае после приема первой дозы препарата целесообразно контролировать состояние больного, поскольку может возникнуть симптоматическая гипотензия.

При почечной недостаточности начальная доза должна быть снижена (лизиноприл выводится почками) и определена индивидуально, в зависимости от реакции на препарат. При этом достаточно часто должен проводиться контроль функциональных показателей почек и уровня калия и натрия в сыворотке крови.

При печеночной недостаточности препарат принимают с осторожностью (может быть задержка выведения амлодипина). Точно указанной дозировки нет.

Для пациентов пожилого возраста (> 65 лет) титрование дозы проводят индивидуально, в

зависимости от реакции на препарат. Оптимальная поддерживающая доза — 1 таблетка в сутки (10 мг лизиноприла/5 мг амлодипина).

Побочные реакции.

Побочные реакции обычно преходящие и слабо выражены, поэтому не требуют прерывания курса лечения. По системам органов и по частоте проявления побочные реакции классифицируют как: очень распространенные: $\geq 10\%$; распространенные: $\geq 1\%$ – $<10\%$; нераспространенные: $\geq 0,1\%$ – $<1\%$; редко распространенные: $\geq 0,01\%$ – $<0,1\%$; очень редко распространенные: $<0,01\%$.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко распространенные — угнетение функции костного мозга, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая), лимфаденопатия.

Со стороны ЦНС: распространенные — головная боль, головокружение, сонливость; нераспространенные — вертиго, парестезия, гипестезия, нарушение вкусовых ощущений, синкопе, тремор; очень редко распространенные — спутанность сознания, депрессия, периферическая нейропатия.

Со стороны психики: нераспространенные — лабильность настроения, нарушение сна, бессонница, обморок; редко распространенные — психические расстройства, раздражительность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови: распространенные — ускоренное сердцебиение, ортостатическая гипотензия, покраснение лица; нераспространенные — инфаркт миокарда, тахикардия, ощущение сердцебиения, инсульт, феномен Рейно, артериальная гипотензия; очень редко распространенные — аритмия (включая желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), васкулит.

Со стороны органов дыхания: распространенные — кашель, нераспространенные — ринит, одышка; очень редко распространенные — бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, синусит.

Со стороны пищеварительного тракта и обмена веществ: распространенные — тошнота, рвота, боль в животе, диарея; нераспространенные — расстройства желудка, диспепсия, нарушение функции кишечника, сухость во рту; очень редко распространенные — панкреатит, кишечный ангионевротический отек, гастрит, гиперплазия десен, гипер- и гипогликемия.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко распространенные — печеночная недостаточность, гепатит, желтуха (в т.ч. холестатическая), холестаза.

Со стороны кожи и иммунной системы: нераспространенные — повышенная чувствительность, сыпь, зуд, ангионевротический отек (лица, конечностей, губ, языка или гортани), алопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, потливость; редко распространенные — псориаз, крапивница; очень редко распространенные — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, лимфоцитоза кожи, аутоиммунные расстройства. Синдромы могут включать один или несколько следующих симптомов: лихорадочное состояние, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительные АНК (антитела к нуклеиновым кислотам), повышение СОЭ, эозинофилия или лейкоцитоз, сыпь, фоточувствительность или другие проявления.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нераспространенные — артралгия, миалгия,

судороги мышц, боль в спине.

Состороныпочки мочевогоделительной системы: распространенные — нарушение функции почек; нераспространенные — дизурия, никтурия, повышение частоты мочеиспускания; редко распространенные — острая почечная недостаточность, уремия; очень редко распространенные — олигурия/анурия.

Общерастройства: распространенные — периферические отеки, усталость; нераспространенные — астения, боль в груди, ощущение дискомфорта, ухудшение самочувствия, лейкопения.

Другие: нераспространенные — расстройства зрения, шум в ушах, импотенция, гинекомастия

Лабораторныепоказатели: нераспространенные — повышение уровня мочевины, креатинина и печеночных ферментов, гиперкалиемия, изменения массы тела; редко распространенные — снижение уровня гемоглобина и гематокрита, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, гипонатриемия.

Передозировка. *Симптомы:* выраженное расширение периферических сосудов, которое сопровождается чрезмерным снижением артериального давления, сердечно-сосудистым шоком, электролитным дисбалансом, почечной недостаточностью, гипервентиляцией, тахикардией, брадикардией, головокружением, беспокойством и кашлем.

Лечение: симптоматическое. Необходимо уложить больного горизонтально, контролировать работу сердца, артериальное давление, показатели обмена электролитов и обмена воды, а также провести коррекцию этих показателей в случае необходимости. При тяжелой артериальной гипотензии следует придать больному горизонтальное положение, приподнять ему нижние конечности и назначить внутривенное введение инфузионных растворов. При неэффективности данной терапии необходимо назначить сосудосуживающие средства (вазопрессоры) периферического действия, если их применение не противопоказано. Для прерывания блокирования кальциевых канальцев можно вводить внутривенно кальция глюконат.

Поскольку амлодипин всасывается длительно, промывание желудка может быть эффективным. Лизиноприл можно выводить из организма путём гемодиализа, однако амлодипин из-за хорошей способности соединяться с белком не поддается гемодиализу.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат противопоказан к применению во время беременности, как и другие ингибиторы АПФ.

Во втором и третьем триместрах беременности (9-12 недель) возможно повреждение или смерть плода. Это связано с артериальной гипотензией, почечной недостаточностью и гиперкалиемией, что влияет на функцию почек плода. Снижение количества околоплодных вод может привести к поражению плода с деформацией черепа и лица, а также с нарушением развития конечностей, недоразвитием легких и гибелью плода.

Во время кормления грудью препарат не применяют, поскольку лизиноприл выделяется в грудное молоко. О возможности попадания амлодипина в грудное молоко не известно.

Дети. В связи с отсутствием данных применение препарата детям противопоказано.

Особенности применения.

Может наблюдаться значительная симптоматическая гипотензия у больных с гипонатриемией и/или гиповолемией. До начала курса терапии необходимо скорректировать гипонатриемию или гиповолемию и при применении первых доз препарата необходимо следить за его влиянием на артериальное давление.

При цереброваскулярных заболеваниях и ишемической болезни сердца следует учесть то, что значительное снижение артериального давления может привести к мозговому инсульту или инфаркту миокарда.

В случае митрального стеноза аорты или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии Комбиприл-КВ необходимо применять с осторожностью.

При стенозе почечной артерии (особенно двустороннем, или при единственной почке с сужением устья почечной артерии), при наличии гипонатриемии и/или гиповолемии, а также в случае недостаточности кровообращения лизиноприл может привести к снижению функции почек, к острой почечной недостаточности, которая после отмены терапии является обратимой.

При печеночной недостаточности выведение амлодипина из организма может задерживаться. Точно установленной дозы нет, но таким больным препарат необходимо принимать с особой осторожностью.

При приеме ингибиторов АПФ, в частности лизиноприла, может возникать ангионевротический отек с отеком лица, конечностей, губ, надгортанника и гортани. В таком случае необходимо немедленно отменить препарат, больной должен находиться под контролем врача до полного исчезновения признаков. Если отек развивается на лице, губах и конечностях, он, как правило, проходит спонтанно, но на снижение интенсивности его признаков хорошо влияет применение антигистаминных препаратов. Ангионевротический отек с отеком гортани может привести к летальному исходу. Отек языка, надгортанника или гортани может привести к закупорке дыхательных путей, поэтому необходимо немедленно принять такие терапевтические меры: ввести подкожно 0,1% раствора адреналина в дозе 0,3-0,5 мл (0,3-0,5 мг) или 0,1 мл (0,1 мг) медленно внутривенно, после чего нужно ввести глюкокортикоид и антигистаминный препарат под контролем жизненно важных функций больного.

Возможны анафилактические реакции при проведении гемодиализа с использованием мембраны из полиакрил-нитрила (AN 69), при проведении афереза липопротеинов низкой плотности и при десенсибилизации к перепончатокрылым насекомым (яд пчелы, осы).

При поражении печени время полувыведения амлодипина увеличивается, поэтому препарат следует применять с осторожностью. Пациентам, у которых развивается желтуха или наблюдается повышение печеночных ферментов, необходимо прекратить прием препарата и обратиться за медицинской помощью.

Препарат следует применять с особой осторожностью пациентам с коллагенными сосудистыми заболеваниями, которые получают иммунодепрессивную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом либо имеют комбинацию этих осложняющих факторов, особенно если уже существуют нарушения функции почек.

В связи с тем, что однозначно нельзя исключить возможность агранулоцитоза, периодически необходимо контролировать картину крови.

При обширных хирургических вмешательствах или при применении средств для наркоза, которые вызывают артериальную гипотензию, лизиноприл тормозит компенсаторное высвобождение ангиотензина II. Артериальная гипотензия, в данном случае устраняется путем введения физиологического раствора натрия хлорида.

При применении стандартной дозы препарата у лиц пожилого возраста отмечается более высокий уровень действующих веществ в плазме крови, поэтому дозу препарата этим больным необходимо устанавливать с осторожностью, хотя в эффективности значительной разницы не отмечалось у молодых и пожилых больных.

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

Препарат может влиять на способность управлять автомобилем или работать с механизмами с повышенным риском травматизма (особенно в начале приема), поэтому необходимо индивидуально определять, при какой дозе препарата можно управлять автомобилем или работать в условиях повышенного травматизма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Взаимодействия, связанные с лизиноприлом:

вещества, повышающие уровень калия: калийсберегающие диуретики, добавки калия или заменители, которые могут повысить уровень калия. Гепарин в сочетании с ингибиторами АПФ может привести к гиперкалиемии, особенно у больных с печеночной недостаточностью;

диуретики: может отмечаться резкое снижение артериального давления;

другие антигипертензивные средства: аддитивное действие;

нестероидные противовоспалительные средства: возможно снижение антигипертензивного действия;

соль лития: может снижаться степень выделения лития, поэтому уровень лития в плазме крови необходимо регулярно контролировать;

наркотические средства, анестетики в сочетании с лизиноприлом усиливают гипотензивное действие.

Лизиноприл тормозит выделение калия при одновременном применении с диуретиками.

Лизиноприл усиливает проявления алкогольной интоксикации.

Взаимодействия, связанные с амлодипином:

ингибиторы СYP3A4: исследования при участии больных пожилого возраста показали, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, вероятно, посредством СYP3A4 (увеличивается концентрация в плазме крови приблизительно на 50% и возрастает эффективность амлодипина), что также возможно при применении других ингибиторов СYP3A4. Необходима осторожность при совместном применении с амлодипином;

индукторы СYP3A4: совместное применение с противосудорожными препаратами (например,

карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицином, лекарственными средствами, содержащими зверобой/*Hypericum perforatum*, может привести к уменьшению концентрации амлодипина в плазме крови;

амлодипин существенно не влияет на фармакокинетику циклоспорина, аторвастатина. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику амлодипина, но при комбинированном применении амлодипина и силденафила каждый из препаратов независимо друг от друга проявил гипотензивный эффект. Применение амлодипина в качестве монотерапии безопасно совместно с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами, сублингвальными препаратами нитроглицерина, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидными лекарственными средствами (алюминия гидроокись, гидроксид магния, диметикон), циметидином, нестероидными противовоспалительными средствами, антибиотиками и пероральными противодиабетическими средствами.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Комбинированный двухкомпонентный препарат.

Лизиноприл принадлежит к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), он снижает уровни ангиотензина II и альдостерона в плазме крови и одновременно повышает уровень брадикинина, расширяющего сосуды. Под его воздействием снижается периферическое сопротивление сосудов, артериальное давление, а минутный объем может увеличиваться. Частота сердечных сокращений практически не изменяется, усиливается почечный кровоток. У больных с гипергликемией лизиноприл принимает участие в восстановлении нарушенной эндотелиальной функции.

Антигипертензивное действие начинается через 1 час после приема, максимум действия отмечается через 6 часов после приема. Продолжительность действия — 24 часа, она зависит от применяемой дозы. Эффективность лизиноприла сохраняется и при продолжительном его применении. При прерывании терапии не отмечалось резкого и интенсивного повышения артериального давления.

Хотя первичное действие лизиноприла осуществляется через систему ренин — ангиотензин — альдостерон, он эффективен и при низком уровне ренина. У больных сахарным диабетом не отмечали изменения уровня глюкозы в крови или повышения частоты гипогликемии.

Амлодипин — антагонист кальция, производное дигидропиридина. Блокированием так называемых медленных кальциевых каналов препятствует поступлению ионов кальция через клеточную мембрану в мышечные волокна сердца и гладкой мускулатуры стенок сосудов. Под его действием снижается тонус сосудов (артериол) и периферическое сосудистое сопротивление. Расширением артериол и снижением постнагрузки амлодипин реализует антиангинальное действие. В связи с тем, что он не вызывает рефлекторную тахикардию, снижается потребность миокарда в энергии и в кислороде. Механизм действия амлодипина также включает в себя расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда.

У больных артериальной гипертензией амлодипин в однократной суточной дозе клинически достоверно снижает артериальное давление по меньшей мере в течение 24 часов как в положении пациента стоя, так и лежа. Действие амлодипина развивается медленно, поэтому вероятность острой артериальной гипотензии низкая. Амлодипин не оказывает неблагоприятного метаболического действия, не влияет на уровни липидов в плазме крови.

Препарат можно назначать больным бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Антагонист кальция может вызвать повышение активности ренин-ангиотензин-альдостерона, а введенный в состав препарата лизиноприл обеспечивает нормализацию реакции организма на нагрузку солью путем контррегуляции системы ренин-ангиотензин-альдостерон.

Фармакокинетика. Лизиноприл, как активный ингибитор АПФ в неизменной форме попадает в кровоток. Максимальная концентрация в плазме крови регистрируется приблизительно через 6 часов после приема. Биодоступность препарата — 29%. Кроме АПФ, с другими белками плазмы крови не связывается. В организме не подвергается метаболизму, выделяется с мочой в неизменном виде. Период полувыведения — 12,6 часа. Свободная часть лизиноприла быстро выделяется, а та часть, которая связана с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, выделяется более медленно, что содействует продолжительному действию препарата.

При заболевании почек выделение уменьшается, поэтому в таком случае может возникнуть потребность снизить дозу препарата. Лизиноприл подвергается гемодиализу.

Амлодипин после перорального введения из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно, почти полностью. Прием пищи не влияет на его всасывание. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 6–10 часов после приема. Биодоступность амлодипина — около 64–80%, объем распределения — около 20 л/кг. 95–98% амлодипина связывается с белками плазмы крови. Он метаболизируется в печени до неактивного метаболита. С мочой выделяется около 10% основного вещества и 60% метаболитов. Элиминация двухфазная, период полувыведения в среднем составляет 35–50 часов. Стойкая равновесная концентрация устанавливается после регулярного 7–8-суточного приема. Амлодипин метаболизируется в основном в печени до неактивных соединений, 10% выделяется с мочой в неизменном виде. Амлодипин не поддается гемодиализу.

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови у молодых и пожилых сходно. В пожилом возрасте выделение амлодипина немного снижается, увеличивается площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и время полувыведения. При применении в подобных дозах молодые и пожилые переносят препарат хорошо, поэтому пожилые больные могут принимать его в обычной дозе.

В случае печеночной патологии время полувыведения амлодипина увеличивается.

При заболеваниях почек концентрация амлодипина в плазме крови и степень поражения почек не связаны.

При приеме препарата взаимодействия между действующими веществами не ожидается, что было подтверждено фармакокинетическими исследованиями. Важные фармакокинетические показатели (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), максимальная концентрация, время достижения максимальной концентрации, время полувыведения) не отличались при применении действующих веществ в комбинации или отдельно.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: таблетки плоскоцилиндрической формы с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Категория отпуска. По рецепту.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

