

ІНСТРУКЦІЯ
ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ
КОМБІПРИЛ-КВ

Склад:

діючі речовини: amlodipine; lisinopril;

1 таблетка містить амлодипіну 5 мг (у вигляді амлодипіну бесилату 6,94 мг) і лізиноприлу 10 мг (у вигляді лізиноприлу дигідрату 10,88 мг);

допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А).

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію. Код АТС С09В В03.

Клінічні характеристики.

Показання. Есенціальна гіпертензія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Тяжка артеріальна гіпотензія; ангіоневротичний набряк в анамнезі (спричинений будь-яким інгібітором АПФ, ідіопатичний або спадковий); виражений стеноз аорти або мітрального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія, кардіогенний шок; серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда (протягом перших 28 днів); нестабільна стенокардія (за винятком стенокардії Принцметала).

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають у тому випадку, коли не вдається досягти бажаного рівня артеріального тиску при монотерапії одним із компонентів препарату.

Доза для дорослих (при монотерапії) — 1 таблетка на добу незалежно від прийому їжі. Залежно від індивідуальної чутливості добову дозу можна підвищити до 2 таблеток на добу.

Хворим, які попередньо приймали діуретики, рекомендовано за два-три дні до початку терапії Комбіприлом-КВ відмінити діуретик. Якщо це неможливо, початкова доза препарату становить ½ таблетки на добу. У цьому випадку після прийому першої дози препарату доцільно контролювати стан хворого, оскільки може виникнути симптоматична гіпотензія.

При нирковій недостатності початкову дозу потрібно знизити (лізиноприл виводиться нирками) та визначити індивідуально, залежно від реакції на препарат і при досить частому проведенні контролю функціональних показників нирок і рівня калію та натрію в сироватці крові.

При печінковій недостатності препарат приймають з обережністю (виведення амлодипіну може затримуватися). Точно зазначеного дозування немає.

Для пацієнтів літнього віку (> 65 років) титрування дози індивідуальне і залежить від реакції на препарат. Оптимальна підтримуюча доза — 1 таблетка на добу (10 мг лізиноприлу/5 мг амлодипіну).

Побічні реакції.

Побічні реакції зазвичай минають і мало виражені, тому переривання курсу лікування не потребують. За системами органів і за частотою появи побічні реакції класифікують як:

дуже поширені: $\geq 10\%$; поширені: $\geq 1\%$ - $<10\%$; непоширені: $\geq 0,1\%$ - $<1\%$; рідко поширені: $\geq 0,01\%$ - $<0,1\%$; дуже рідко поширені: $<0,01\%$.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко поширені — пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія (у т.ч. гемолітична), лімфаденопатія.

З боку ЦНС: поширені — головний біль, запаморочення, сонливість; непоширені — вертиго, парестезія, гіпестезія, порушення смакових відчуттів, синкопе, тремор; дуже рідко поширені — сплутаність свідомості, депресія, непритомність, периферична нейропатія.

З боку психіки: непоширені — лабільність настрою, порушення сну, безсоння, непритомність; рідко поширені — психічні розлади, дратівливість.

З боку серцево-судинної системи та крові: поширені — прискорене серцебиття, ортостатична гіпотензія, почервоніння обличчя; непоширені — інфаркт міокарда, тахікардія, відчуття серцебиття, інсульт, феномен Рейно, артеріальна гіпотензія; дуже рідко поширені — аритмія (включаючи шлуночкову тахікардію і мерехтіння передсердь), васкуліт.

З боку органів дихання: поширені — кашель, непоширені — риніт, задишка; дуже рідко поширені — бронхоспазм, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, синусит.

З боку травного тракту та обміну речовин: поширені — нудота, блювання, біль у животі, діарея; непоширені — розлади шлунку, диспепсія, порушення функції кишечника, сухість у роті; дуже рідко поширені — панкреатит, кишковий ангіоневротичний набряк, гастрит, гіперплазія ясен, гіпер- та гіпоглікемія.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко поширені — печінкова недостатність, гепатит, жовтяниця (у т.ч. холестатична), холестаза.

З боку шкіри та імунної системи: непоширені — підвищена чутливість, висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк (обличчя, кінцівок, губ, язика або гортані), алопеція, геморагічне висипання, зміна кольору шкіри, пітливість; рідко поширені — псоріаз, кропив'янка; дуже рідко поширені — токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пухирчатка, лімфоцитоз шкіри, аутоімунні розлади. Синдроми можуть включати один або декілька наступних симптомів: гарячковий стан, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні АНК (антитіла до нуклеїнових кислот), підвищення ШОЕ, еозинофілія або лейкоцитоз, висипання, фоточутливість або інші прояви.

З боку опорно-рухового апарату: непоширені — артралгія, міалгія, судоми м'язів, біль у спині.

З боку нирок та сечовидільної системи: поширені — порушення функції нирок; непоширені — дизурія, ніктурія, підвищення частоти сечовипускання; рідко поширені — гостра ниркова недостатність, уремія; дуже рідко поширені — олігурія/анурія.

Загальні розлади: поширені — периферичні набряки, втома; непоширені — астенія, біль у грудях, відчуття дискомфорту, погіршення самопочуття, лейкопенія.

Інші: непоширені — розлади зору, шум у вухах, імпотенція, гінекомастія

Лабораторні параметри: непоширені — підвищення рівня сечовини, креатинину та печінкових ферментів, гіперкаліємія, зміни маса тіла; рідко поширені — зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, підвищення рівня білірубину в сироватці крові, гіпонатріємія.

Передозування.

Симптоми: виражене розширення периферичних судин, яке супроводжується надмірним зниженням артеріального тиску, серцево-судинним шоком, дисбалансом електролітів, нирковою недостатністю, гіпервентиляцією, тахікардією, брадикардією, запамороченням, занепокоєнням та кашлем.

Лікування: симптоматичне. Необхідно надати хворому горизонтальне положення, здійснювати контроль роботи серця, артеріального тиску, показників обміну електролітів та обміну води, а також провести корекцію цих показників у разі потреби. При тяжкій артеріальній гіпотензії слід надати хворому горизонтальне положення припіднявши йому нижні кінцівки, і призначити внутрішньовенне введення розчинів для інфузії. При неефективності даної терапії необхідно призначити судинозвужувальні засоби (вазопресори) периферичної дії, якщо не протипоказано їх застосування. Для переривання блокування кальцієвих каналів можна вводити внутрішньовенно кальцію глюконат.

Оскільки всмоктування амлодипіну є тривалим, промивання шлунка може бути ефективним.

Лізиноприл можна виводити з організму шляхом гемодіалізу, але амлодипін через велику здатність з'єднуватись з білком не піддається гемодіалізу.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний для застосування під час вагітності, як і інші інгібітори АПФ. У другому і третьому триместрах вагітності (9-12 тиждень) можливе ураження або смерть плода. Це пов'язано з артеріальною гіпотензією, нирковою недостатністю і гіперкаліємією, що впливає на функцію нирок плода. Зниження кількості навколоплідних вод може призвести до ураження плода з деформацією черепа та обличчя, а також з порушенням розвитку кінцівок, недорозвиненням легенів і загибеллю плода.

Під час годування груддю препарат не застосовують, оскільки лізиноприл виділяється в грудне молоко. Про можливість потрапляння амлодипіну в грудне молоко невідомо.

Діти. У зв'язку з відсутністю даних застосування препарату дітям протипоказано.

Особливості застосування.

Може спостерігатися значна симптоматична гіпотензія у хворих з гіпонатріємією та/або гіповолемією. До початку курсу терапії необхідно скорегувати гіпонатріємію або гіповолемію і при застосуванні перших доз препарату необхідно стежити за його впливом на артеріальний тиск.

При цереброваскулярних захворюваннях та ішемічній хворобі серця слід врахувати те, що значне зниження артеріального тиску крові може призвести до мозкового інсульту або

інфаркту міокарда.

У випадку мітрального стенозу аорти або обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії Комбіприл-КВ необхідно застосовувати з обережністю.

При стенозі ниркової артерії (особливо якщо він двосторонній або є тільки одна нирка і відмічається звуження устя ниркової артерії), за наявності гіпонатріємії та/або гіповолемії, а також у випадку недостатності кровообігу лізіноприл може призвести до зниження функції нирок, до гострої ниркової недостатності, яка після переривання терапії є оборотною.

При печінковій недостатності виділення амлодипіну з організму може затримуватися. Точно зазначеної дози немає, але таким хворим препарат потрібно приймати з особливою обережністю.

При прийомі інгібіторів АПФ, зокрема лізіноприлу, може виникати ангіоневротичний набряк з набряком обличчя, кінцівок, губ, надгортанника і гортані. У такому випадку необхідно негайно відмінити препарат, хворий повинен знаходитися під контролем лікаря до повного зникнення ознак. Якщо набряк розвивається на обличчі, губах і кінцівках, він, як правило, спонтанно минає, але на зниження інтенсивності його ознак добре впливає застосування антигістамінних препаратів. Ангіоневротичний набряк з набряком гортані може призвести до летального наслідку. Набряк язика, надгортанника або гортані може привести до закупорки дихальних шляхів, тому потрібно негайно вжити таких терапевтичних заходів: ввести підшкірно 0,1% розчин адреналіну в дозі 0,3- 0,5 мл (0,3-0,5 мг) або 0,1 мл (0,1 мг) повільно внутрішньовенно, після чого слід ввести глюкокортикоїд і антигістамінний препарат під контролем життєво важливих функцій хворого.

Можливі анафілактичні реакції при проведенні гемодіалізу з використанням мембрани з поліакрил-нітрилу (AN 69), під час проведення аферезу ліпопротеїнів низької щільності та при десенсибілізації до перетинчатокрилих комах (отрута бджоли, оси).

При ураженні печінки час напіввиведення амлодипіну збільшується, тому препарат слід застосовувати з обережністю. Пацієнтам, у яких розвивається жовтяниця або відмічається підвищення печінкових ферментів, необхідно припинити прийом препарату та звернутися за медичною допомогою.

Препарат слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з колагенними судинними захворюваннями, які отримують імунодепресивну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом або мають комбінацію цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існують порушення функції нирок. У зв'язку з тим, що однозначно не можна виключити можливість агранулоцитозу, періодично потрібно контролювати картину крові.

При великих хірургічних втручаннях або при застосуванні засобів для наркозу, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізіноприл гальмує компенсаторне вивільнення ангіотензину II. Артеріальну гіпотензію, що відмічається в цьому випадку, можна усунути шляхом введення фізіологічного розчину натрію хлориду.

При застосуванні стандартної дози препарату у осіб літнього віку відмічався більш високий рівень діючих речовин у плазмі крові, тому дозу препарату цим хворим потрібно встановлювати з обережністю, хоча в ефективності значної різниці не відмічалось у молодих і літніх хворих.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат може впливати на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами з підвищеним ризиком травматизму (особливо на початку прийому), тому індивідуально потрібно визначати, при якій дозі препарату можна керувати автомобілем або працювати в умовах підвищеного травматизму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з лізіноприлом:

речовини, які підвищують рівень калію: калійзберігаючі діуретики, добавки калію або замінники, що можуть підвищити рівень калію. Гепарин у поєднанні з інгібіторами АПФ може призвести до гіперкаліємії, особливо у хворих з печінковою недостатністю;

діуретики: може відмічатися різке зниження артеріального тиску;

інші антигіпертензивні засоби: адитивна дія;

нестероїдні протизапальні засоби: можливе зниження антигіпертензивної дії;

сіль літію: може знижуватися ступінь виділення літію, тому рівень літію в плазмі крові потрібно регулярно контролювати;

наркотичні засоби, анестетики в сполученні з лізіноприлом підсилюють гіпотензивну дію.

Лізіноприл гальмує виділення калію при одночасному застосуванні з діуретиками.

Лізіноприл підсилює прояви алкогольної інтоксикації.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном:

інгібітори СYP3A4: дослідження за участю хворих літнього віку показали, що дилтіазем інгібує метаболізм амлодипіну, ймовірно, через СYP3A4 (збільшується концентрація в плазмі крові приблизно на 50% та зростає ефект амлодипіну), що також можливо при застосуванні інших інгібіторів СYP3A4. Потрібна обережність при сумісному застосуванні з амлодипіном;

індуктори СYP3A4: сумісне застосування з протисудомними препаратами (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцином, лікарськими засобами, які містять звіробій/*Hypericum perforatum*, може призвести до зменшення концентрації амлодипіну в плазмі крові;

амлодипін істотно не впливає на фармакокінетику циклоспорину, аторвастатину. Силденафіл не впливав на фармакокінетику амлодипіну, але при комбінованому застосуванні амлодипіну і силденафілу кожен із препаратів незалежно один від одного виявив гіпотензивний ефект. Застосування амлодипіну як монотерапії є безпечним спільно з тiazидними діуретиками, бета-блокаторами, інгібіторами АПФ, нітратами, сублінгвальними препаратами нітроглицерину, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафілом, антацидними лікарськими засобами (алюмінію гідроокис, гідроксид магнію, диметикон), циметидином, нестероїдними протизапальними засобами, антибіотиками і пероральними протидіабетичними засобами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Комбінований двокомпонентний препарат.

Лізіноприл належить до групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), він

знижує рівні ангіотензину II і альдостерону в плазмі крові й одночасно підвищує рівень брадикініну, який розширює судини. Під його дією знижується периферичний опір судин, артеріальний тиск, а хвилиний об'єм може збільшуватися. Частота серцевих скорочень практично не змінюється, підсилюється нирковий кровотік. У хворих з гіперглікемією лізиноприл бере участь у відновленні порушеної ендотеліальної функції.

Антигіпертензивна дія починається через 1 годину після прийому, максимум дії відмічається через 6 годин після прийому. Тривалість дії — 24 години, але вона залежить від застосованої дози.

Ефективність лізиноприлу зберігається і при тривалому його застосуванні. При перериванні терапії не відмічалось різкого й інтенсивного підвищення артеріального тиску.

Хоча первинна дія лізиноприлу здійснюється через систему ренін — ангіотензин — альдостерон, він ефективний і при низькому рівні реніну. У хворих на цукровий діабет не відмічали зміни рівня глюкози в крові або підвищення частоти гіпоглікемії.

Амлодипін — антагоніст кальцію, похідне дигідропіридину. Блокуванням так званих повільних кальцієвих каналів перешкоджає надходженню іонів кальцію через клітинну мембрану в м'язові волокна серця і гладкої мускулатури стінок судин. Під його дією знижується тонус судин (артеріол) і периферичний судинний опір. Розширенням артеріол і зниженням постнавантаження амлодипін реалізує антиангінальну дію. У зв'язку з тим, що він не спричинює рефлекторну тахікардію, знижується потреба міокарда в енергії й у кисні. Механізм дії амлодипіну також включає в себе розширення головних коронарних артерій та коронарних артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда.

У хворих на артеріальну гіпертензію амлодипін в одноразовій добовій дозі клінічно достовірно знижує артеріальний тиск щонайменше протягом 24 годин як у положенні пацієнта стоячи, так і лежачи. Дія амлодипіну розвивається повільно, тому ймовірність гострої артеріальної гіпотензії мала. Амлодипін не чинить несприятливої метаболічної дії, не впливає на рівні ліпідів у плазмі крові. Препарат можна призначати хворим на бронхіальну астму, цукровий діабет і подагру.

Антагоніст кальцію може спричинити підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостерону, а введений до складу препарату лізиноприл забезпечує нормалізацію реакції організму на навантаження сіллю шляхом контррегуляції системи ренін-ангіотензин-альдостерон.

Фармакокінетика. Лізиноприл як активний інгібітор АПФ у незміненій формі потрапляє в кровотік. Максимальна концентрація в плазмі крові реєструється приблизно через 6 годин після прийому. Біодоступність препарату — 29%. Крім АПФ, з іншими білками плазми крові не зв'язується. В організмі не піддається метаболізму, виділяється із сечею в незміненому вигляді. Період напіввиведення — 12,6 години. Вільна частина лізиноприлу швидко виділяється, а та частина, що зв'язана з інгібітором ангіотензинконвертуючого ферменту, виділяється більш повільно, що сприяє тривалій дії препарату. При захворюванні нирок виділення зменшується, тому в такому випадку може виникнути потреба знизити дозу препарату. Лізиноприл піддається гемодіалізу.

Амлодипін після перорального введення зі шлунково-кишкового тракту всмоктується повільно, майже повністю. Прийом їжі не впливає на його всмоктування. Максимальна концентрація в плазмі крові визначається через 6–10 годин після прийому. Біодоступність амлодипіну — близько 64–80%, об'єм розподілу — близько 20 л/кг. 95–98% амлодипіну зв'язується з білками плазми крові. Він метаболізується в печінці до неактивного метаболіту. Із сечею виділяється

близько 10% основної речовини і 60% метаболітів. Елімінація двофазна, період напіввиведення в середньому становить 35–50 годин. Стійка рівноважна концентрація встановлюється після регулярного 7–8-добового прийому. Амлодипін метаболізується в основному в печінці до неактивних сполук, 10% виділяється із сечею в незміненому вигляді. Амлодипін не піддається гемодіалізу.

Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові у молодих і літніх схожий. У літньому віці виділення амлодипіну трохи знижується, збільшується площа під кривою «концентрація-час» (AUC) і час напіввиведення. При застосуванні в подібних дозах молоді і літні переносять препарат добре, тому літні хворі можуть приймати його у звичайній дозі. У випадку печінкової патології час напіввиведення амлодипіну подовжується. При захворюваннях нирок концентрація амлодипіну в плазмі крові і ступінь ураження нирок не пов'язані.

При прийомі препарату взаємодії між діючими речовинами не очікується, що підтвердилося фармакокінетичними дослідженнями. Важливі фармакокінетичні показники (площа під кривою «концентрація-час» (AUC), максимальна концентрація, час досягнення максимальної концентрації, час напіввиведення) не відрізнялися при застосуванні діючих речовин у комбінації або окремо.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою, білого або майже білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

