

## **Состав**

*действующие вещества:* амлодипин, лизиноприл;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в комбинации с блокаторами кальциевых каналов. Лизиноприл и амлодипин. Код АТХ C09B B03.

## **Фармакодинамика**

Комбиприл КВ – это комбинированное лекарственное средство с фиксированной дозой, содержащий действующие вещества лизиноприл и амлодипин.

### Лизиноприл.

Лизиноприл – ингибитор фермента пептидил дипептидазы. Он ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников.

Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, в результате чего снижается вазопрессорная активность и уменьшается секреция альдостерона. Снижение последнего может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Поскольку считается, что в основе механизма, посредством которого лизиноприл снижает артериальное давление лежит, прежде всего, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл снижает артериальное давление даже у пациентов с артериальной гипертензией с низким уровнем ренина. АПФ идентичен кининазе II, фермента, который разрушает брадикинин.

Играют ли повышенные концентрации брадикинина, мощного вазодилаторного пептида, роль в терапевтических эффектах лизиноприла, еще не выяснено.

### Амлодипин.

Амлодипин – это дигидропиридиновый ингибитор поступления ионов кальция (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция), который блокирует их поступления через мембраны в мышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

Применение амлодипина 1 раз в сутки ежедневно приводит к клинически значимому снижению артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией как в вертикальном, так и в горизонтальном положении в течение 24 часов. Вследствии медленного начала действия быстрый гипотензивный эффект не наступает.

Амлодипин не проявляет какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и его можно применять при лечении больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

## **Фармакокинетика**

### Лизиноприл.

Лизиноприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента для перорального применения, который не содержит сульфгидрильной группы.

*Всасывания.* После приема внутрь концентрация препарата в плазме крови достигает максимума через 7 часов, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдалась тенденция к небольшой задержке во времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови. На основании данных о выведении с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет примерно 25 %, вариабельность у разных пациентов составляет от 6% до 60% в исследованном диапазоне доз (от 5 до 80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно до 16%. Всасывание лизиноприла не зависит от приема пищи.

*Распределение и связывание с белками крови.* Лизиноприл не связывается с белками сыворотки крови, за исключением циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Известно, что лизиноприл

практически не пересекает гематоэнцефалический барьер.

*Выведение.* Лизиноприл не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде с мочой. При многократном применении эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 часа. Почечный клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет примерно 50 мл/мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет длительный терминальный период полувыведения, что не способствует накоплению препарата в организме. Вероятно, этот терминальный период полувыведения представляет насыщенное связывание с АПФ и не имеет дозозависимый характер.

*Фармакокинетические свойства в специальных группах пациентов.*

#### Печеночная недостаточность.

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом печени привело к снижению всасывания лизиноприла (примерно на 30% в соответствии с данными о выведении с мочой), однако влияние препарата увеличивается (примерно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

#### Почечная недостаточность.

Нарушение функции почек снижает выведение лизиноприла, который выводится ими, но это снижение становится клинически значимым только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин) среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается только на 13%, тогда как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Лизиноприл выводится из организма при гемодиализе. После 4 часов гемодиализа концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем на 60%, а диализный клиренс составляет от 40 до 55 мл/мин.

#### Сердечная недостаточность.

У пациентов с сердечной недостаточностью отмечается большая концентрация лизиноприла в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение AUC в среднем на 125%), но на основании данных о выведении с мочой всасывание лизиноприла у них снижается примерно на 16% по сравнению со здоровыми лицами.

#### Пациенты пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста наблюдается более высокая концентрация лизиноприла в крови и более высокие значения AUC (больше примерно на 60%) по сравнению с возрастными показателями молодых пациентов.

#### Амлодипин.

*Всасывание.* После применения терапевтических доз амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 6-12 часов после применения. Абсолютная биодоступность составляет по оценкам от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

*Распределение и связывание с белками.* Объем распределения составляет около 21 л/кг. Исследования in vitro показали, что примерно 97,5% амлодипина связывается с белками плазмы крови.

*Биотрансформация и выведение.* Терминальный период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 35-50 часов и соответствует применению препарата 1 раз в сутки. Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени до неактивного метаболита, и только 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводятся с мочой.

*Фармакокинетические свойства у особых групп пациентов.*

#### Применение пациентам с печеночной недостаточностью.

Клинические данные о применении амлодипина пациентам с печеночной недостаточностью очень ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению периода полувыведения и AUC примерно на 40-60%.

#### Пациенты пожилого возраста.

Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов практически одинаковое. У пациентов пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и периода полувыведения.

Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожиданиям для данной возрастной группы.

#### **Показания**

Эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых.

Для заместительной терапии у пациентов с адекватным контролем артериального давления на фоне одновременного приема лизиноприла и амлодипина в указанных дозах.

## **Противопоказания**

Связанные с лизиноприлом:

- повышенная чувствительность к лизиноприлу или к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
- наличие в анамнезе ангионевротического отека после применения ингибитора АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- первичный гиперальдостеронизм;
- стеноз почечной артерии (билатеральный или односторонний);
- применение пациентам, которые находятся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например AN 69);
- уровень креатинина в сыворотке крови  $> 220$  мкмоль/л;
- одновременное применение лекарственного средства Комбиприл-КВ с продуктами, которые содержат алискирен для пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин./ $1,73$  м<sup>2</sup>);
- беременные или женщины, планирующие беременность; период кормления грудью.

Связанные с амлодипином:

- повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- выраженный стеноз аорты или митрального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия с нарушениями гемодинамики;
- шок (в том числе кардиогенный шок);
- гемодинамическая сердечная недостаточность после перенесенного инфаркта миокарда (в течении первых 28 дней);
- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- повышенная чувствительность к любому вспомогательному веществу препарата.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

## Взаимодействия, связанные с лизиноприлом.

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

Известно, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем совместного применения АПФ, БРА II или алискиреном ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией.

*Диуретики.* При применении лизиноприла с диуретиками антигипертензивный эффект усиливается и наблюдается резкое снижение артериального давления. Возможность симптоматической гипотензии при применении лизиноприла возможно снизить путем отмены диуретика до начала лечения лизиноприлом.

*Вещества, которые повышают уровень калия:* калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, амилорид, триамтерен), добавки калия или заменители, которые содержат соли калия, могут повысить уровень калия. Применение таких препаратов может привести к гиперкалиемии в сочетании с ингибиторами АПФ, особенно у больных с печеночной недостаточностью. Если необходимо применять сопутствующие вышеуказанные средства с лизиноприлом, рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови и функциональных показателей почек.

*Препараты лития.* При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсичность.

Одновременное применение препаратов лития и тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития литиевой токсичности и усиливать уже повышенную литиевую токсичность на фоне применения ингибиторов АПФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации необходимо контролировать содержание лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПС).* При долгосрочном применении нестероидных противовоспалительных средств, в том числе и ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут), может снижаться антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Нестероидные противовоспалительные средства и ингибиторы АПФ* приводят к аддитивному эффекту повышения калия в сыворотке крови и это может вызвать ухудшение функций почек.

*Этот эффект обратим.* Редко может возникнуть острая печеночная недостаточность, особенно у больных с нарушениями функции почек, у пациентов пожилого возраста или при обезвоживании.

*Золото.* Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение, артериальную гипотензию, которая может быть тяжелой) могут возникать чаще при одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов инъекционного золота, например, натрия ауротиомалата.

*Другие антигипертензивные средства:* одновременное применение этих препаратов может усилить гипотензивное действие лизиноприла.

Одновременное применение с нитроглицерином или другими вазодилататорами может еще больше снизить артериальное давление.

*Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, средства для наркоза, анестезии, наркотические средства* при одновременном применении с ингибиторами АПФ усиливают гипотензивный эффект (см. раздел «Особенности применения»).

*Симпатомиметики* могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Противодиабетические:* эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических средств (инсулины, пероральные противогликемические средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Этот эффект обычно возникает в течение первых недель комбинированного лечения, а также у больных с почечной недостаточностью.

*Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты.* Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в кардиологических дозах, тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитритами.

*Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты* (системные кортикостероиды) могут привести к повышению риска появления лейкопении при применении с ингибиторами АПФ.

*Антациды* снижают биодоступность при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

*Этанол* усиливает гипотензивный эффект.

Взаимодействия, связанные с амлодипином.

*Ингибиторы CYP3A4.* Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеазы, азольными фунгицидами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному усилению влияния амлодипина. Клинические проявления этих вариаций фармакокинетики могут быть более выражены у пациентов пожилого возраста. Таким образом, показан клинический контроль с возможной коррекцией дозы амлодипина.

*Индукторы CYP3A4:* нет информации о влиянии индукторов CYP3A4 на амлодипин. Одновременное введение с индукторами CYP3A4 (например, рифампицином, препаратами, содержащими зверобой – *Hypericum perforatum*) могут привести к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Одновременное применение амлодипина вместе с индукторами CYP3A4 следует проводить с осторожностью.

Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов это может привести к увеличению биодоступности амлодипина, в результате чего повышается его гипотензивный эффект.

*Дантроленом (инфузия)* – в ходе исследований на животных после применения верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистая недостаточность с сопутствующей гиперкалиемией и последующим летальным исходом. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, склонным к злокачественной гипертермии, а также для лечения злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства. Гипотензивный эффект амлодипина усиливает соответствующий эффект других лекарственных средств, которые имеют антигипертензивные свойства.

*Амлодипин* не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

*Симвастатин.* Одновременное применение повторных доз 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводило к увеличению концентрации симвастатина на 77% по сравнению с соответствующей концентрацией при монотерапии симвастатином. Дозу симвастатина для пациентов, применяющих амлодипин, следует ограничить 20 мг в сутки.



*Такролимус.* Существует риск повышения уровней такролимуса в крови при одновременном применении с амлодипином, однако фармакокинетический механизм такого взаимодействия полностью не установлен. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении амлодипина нужен регулярный мониторинг уровня такролимуса в крови и, в случае необходимости, коррекция дозы.

*Циклоспорин.* Исследований взаимодействий циклоспорина и амлодипина при применении здоровым добровольцам или в других группах не проводились, за исключением применения пациентам с трансплантированной почкой, у которых наблюдалось изменчивое повышение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем на 0-40%). Для пациентов с трансплантированной почкой, которые применяют амлодипин, следует рассмотреть возможность мониторинга концентраций циклоспорина и, в случае необходимости, уменьшить дозу циклоспорина.

## **Особенности применения**

Связанные с лизиноприлом.

*Симптоматическая артериальная гипотензия.*

Существенное снижение артериального давления может возникать у пациентов со снижением объема циркулирующей крови вследствие применения диуретиков, строгой бессолевой диеты, диализа, диареи, рвоты, а также у пациентов с выраженной ренинзависимой артериальной гипертензией.

У пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся почечной недостаточностью или без последней, зарегистрированы случаи возникновения симптоматической гипотензии. Подобные случаи наиболее вероятны у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности в результате применения больших доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Для пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии следует вести наблюдение за параметрами гипотензивного эффекта после применения начальной дозы. Эти рекомендации касаются пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития артериальной гипотензии пациенту следует придать положение лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями и восполнить потерю жидкости (внутривенное вливание физиологического раствора) при необходимости. Транзиторная артериальная гипотензия не является

противопоказанием к применению препарата, и дальнейшее дозирование обычно не вызывает проблем после повышения артериального давления в результате увеличения объема циркулирующей крови.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным артериальным давлением лизиноприл может вызвать дополнительное снижение системного артериального давления. Это известный эффект, и обычно он не является причиной для прекращения терапии. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может потребоваться снижение дозы или отмены применения лизиноприла.

#### *Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда.*

Лечение лизиноприлом не следует начинать для 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 меньше 90 мм. рт. ст. сохраняется более 1 часа) лизиноприл следует отменить.

#### *Стеноз аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, стеноз митрального клапана.*

Как и все сосудорасширяющие средства, лизиноприл следует применять с особой осторожностью пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка и стенозом митрального клапана, такими как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия легкой и умеренной степени.

#### *Нарушение функции почек.*

При нарушении функции почек (клиренс креатинина  $< 80$  мл/мин) начальную дозу лизиноприла необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина пациента, а затем – в зависимости от реакции пациента на лечение. Для таких пациентов необходимо вести наблюдение за содержанием калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может привести к еще большему

расстройству функции почек. У таких пациентов возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратной.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, которые получали ингибиторы АПФ, возможно повышение концентрации мочевины крови и креатинина сыворотки крови, как правило, обратимое после отмены препарата, поэтому применение лизиноприла противопоказано для таких пациентов (см. раздел «Противопоказания»). При наличии у пациента также реноваскулярной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

Лечение таким пациентам необходимо начинать с низких доз при тщательном медицинском наблюдении и осторожно титровать дозу. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию указанных выше состояний, их применение следует прекратить, при этом функции почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдалось повышение в крови концентрации мочевины и сывороточного креатинина, в большинстве случаев – минимальное или транзиторное, более выраженное при одновременном применении лизиноприла и диуретика и более характерное для пациентов с предыдущим поражением почек. Подобное состояние может потребовать снижения дозы и/или отмены диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда не следует начинать лечение лизиноприлом больных с выраженным нарушением функций почек (уровень креатинина в сыворотке крови выше 177 мкмоль/л и/или протеинурия больше 500 мг/сут). Если на фоне лечения лизиноприлом развивается нарушение функции почек (концентрация креатинина сыворотки крови превышает 265 мкмоль/л или вдвое превышает значение до начала лечения), применение лизиноприла необходимо отменить.

*Повышенная чувствительность, ангионевротический отек.*

Возникновение ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани отмечалось у пациентов, которые получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в том числе лизиноприл. В таких случаях следует немедленно прекратить применение лекарственного средства Комбиприл-КВ. Пациенту следует находиться под наблюдением врача до полного и устойчивого исчезновения симптомов. Даже в случаях отека языка, который сопровождается дыхательной недостаточностью, пациентам

может потребоваться длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани или языка, может угрожать жизни и привести к летальному исходу. В таких случаях следует начать мероприятия неотложной помощи. Надлежащие меры включают применение адреналина, а затем глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов, одновременно необходимо вести наблюдение за жизненно важными функциями организма.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у лиц других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, могут подвергаться повышенному риску ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ.

*Анафилактоидные реакции у пациентов при проведении гемодиализа.*

Отмечали возникновение анафилактоидных реакций у пациентов при проведении гемодиализа с использованием высокопрочных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69), которые применяли ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Для таких пациентов следует применять фильтр другого типа или назначать антигипертензивный препарат другой группы. Применение лизиноприла противопоказано для этой категории пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

*Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛНП).*

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время прохождения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с декстран сульфатом, развивались анафилактоидные реакции, угрожающие жизни. Возникновение подобных реакций можно избежать, если воздерживаться от терапии ингибиторами АПФ перед каждым сеансом афереза.

*Десенсибилизация ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы).*

Иногда у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизации ядом перепончатокрылых, развивались анафилактоидные реакции.

Возникновение подобных реакций, которые угрожают жизни, можно избежать, если временно прекратить терапию ингибиторами АПФ.

### *Печеночная недостаточность.*

Очень редко применение ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита и приводил к мгновенному некрозу печени и иногда к летальному исходу. Механизм этого синдрома не обнаружили. Пациентам, принимающим Комбиприл-КВ, у которых развивается желтуха или отмечается повышение печеночных ферментов, необходимо прекратить применение лекарственного средства и обратиться за медицинской помощью.

### *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.*

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, отмечалось возникновение нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и без других осложняющих факторов нейтропения встречается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратим после прекращения приема ингибиторов АПФ.

Лекарственное средство Комбиприл-КВ необходимо применять с осторожностью пациентам с коллагенозом сосудов, которые получают иммуносупрессивную терапию, лечение аллопурином или прокаинамидом или при наличии комбинации этих усложняющих факторов, особенно если функция почек изначально нарушена. У некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не были чувствительны к интенсивной терапии антибиотиками. Если такие пациенты применяют лекарственное средство Комбиприл-КВ, рекомендуется периодический контроль количества лейкоцитов, а пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать о любых признаках проявления инфекции.

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

На основе имеющихся данных совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискиреном повышает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). По этой причине двойная блокада РААС путем одновременного применения с АПФ, БРА II, или алискиреном не рекомендуется.

Если двойная блокада РААС абсолютно показана, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

АПФ и БРА II не следует одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

### *Раса.*

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у лиц других рас. Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, 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.*

При применении ингибиторов АПФ отмечалось возникновение кашля. Характерно, что кашель непродуктивный, устойчивый и исчезает после прекращения лечения ингибиторами АПФ.

Вызванный ингибиторами АПФ кашель нужно рассматривать при дифференциальной диагностике кашля.

### *Хирургическое вмешательство, анестезия.*

При больших операциях или при применении средств для наркоза, которые вызывают гипотензию, лизиноприл тормозит компенсаторное высвобождение ангиотензина II. Гипотензия, которая отмечается в этом случае, в соответствии с описанным механизмом можно устранить введением 0,9 % раствора натрия хлорида.

### *Гиперкалиемия.*

У некоторых пациентов при лечении ингибиторами АПФ наблюдалось повышенное содержание калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной недостаточностью, острой сердечной недостаточностью, при дегидратации, метаболическом ацидозе, у пациентов, которые применяют одновременно калийсберегающие диуретики, препараты калия или заменители соли, которые содержат калий, или у пациентов, которые применяют другие препараты, повышающие содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин). Если есть показания к одновременному применению лекарственного средства Комбиприл-КВ с вышеуказанными средствами, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Первичный гиперальдостеронизм.*

Для пациентов, страдающих первичным альдостеронизмом, ингибиторы АПФ неэффективны, поэтому применение лизиноприла не рекомендуется.

#### *Протеинурия.*

Есть единичные случаи развития протеинурии у пациентов, особенно с пониженной функцией почек или после приема высоких доз лизиноприла. В случае клинически значимой протеинурии (выше 1 г/сут) лекарственное средство следует применять только после оценки терапевтической пользы и потенциального риска и при постоянном контроле клинических и биохимических показателей.

#### *Пациенты, больные сахарным диабетом.*

У пациентов с сахарным диабетом, которые принимают гипогликемические препараты или принимают инсулин, в течении первого месяца лечения ингибитором АПФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Препараты лития.*

Как правило, не рекомендуется комбинация препаратов лития и лизиноприла (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Беременность и лактация.*

Комбиприл-КВ противопоказан в период беременности. Применение лекарственного средства не следует начинать в период беременности или женщинам, планирующим беременность. При установлении беременности лечение лекарственным средством Комбиприл-КВ нужно немедленно прекратить и перевести пациентку на другое гипотензивное средство, разрешенное к применению в период беременности.

Применение лекарственного средства Комбиприл-КВ в период кормления грудью противопоказано.

#### Связанные с амлодипином.

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

#### *Пациенты с сердечной недостаточностью.*

Для пациентов с сердечной недостаточностью амлодипин следует применять с осторожностью.

Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует с осторожностью назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летальности в будущем.

*Применение пациентам с печеночной недостаточностью.*

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечается удлинение периода полувыведения амлодипина и повышение значения AUC, однако соответствующие рекомендации по дозированию не разработаны. Поэтому применение амлодипина следует начинать с минимальной дозы в диапазоне дозирования, а начинать лечение и повышать дозу следует с осторожностью.

Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленная титрация дозы и тщательное наблюдение за пациентами.

*Пациенты пожилого возраста.*

У пациентов пожилого возраста повышать дозу необходимо с осторожностью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Применение при почечной недостаточности.*

Таким пациентам амлодипин можно назначать в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится с помощью диализа.

Сообщалось об обратных биохимических изменениях головки сперматозоида у некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов.

Клинической информации относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Лекарственное средство может влиять на способность управлять автомобилем или работать с механизмами с повышенным риском травматизма (особенно в начале применения), поэтому индивидуально следует определить, при какой дозе лекарственного средства можно управлять автомобилем или выполнять работу, связанную с риском повышенного травматизма.

Связана с лизиноприлом. Риск развития головокружения или усталости.



Связана с амлодипином. Амлодипин может осуществлять незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. У пациентов, испытывающих головокружение, головную боль, усталость или тошноту, может нарушаться способность к реагированию. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Комбиприл-КВ противопоказан в период беременности. Применение лекарственного средства не следует начинать в период беременности или женщинам, планирующим беременность. При установлении беременности лечение лекарственным средством Комбиприл-КВ нужно немедленно прекратить и перевести пациентку на другое гипотензивное средство, разрешенное к применению в период беременности.

*Кормление грудью.* Применение лекарственного средства Комбиприл-КВ в период кормления грудью противопоказано.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза – 1 таблетка в сутки. Максимальная суточная доза – 1 таблетка.

В связи с тем, что пища не влияет на всасывание действующих веществ, лекарственное средство можно применять независимо от приема пищи.

Как правило, комбинированный препарат с фиксированной дозой не следует применять для начальной терапии.

Лекарственное средство Комбиприл-КВ, таблетки 10 мг/5 мг, показан только тем пациентам, для которых титрованные оптимальные поддерживающие дозы лизиноприла и амлодипина составляют 10 мг и 5 мг соответственно. Если необходимо корректировать дозу, можно рассмотреть титрования дозы отдельных компонентов лекарственного средства.

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

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

В ходе терапии лекарственным средством Комбиприл-КВ следует проводить постоянное наблюдение за функцией почек, а также по содержанию калия и

натрия в сыворотке крови. В случае нарушения функции почек применение лекарственного средства Комбиприл-КВ следует прекратить и заменить терапией отдельными составляющими с соответствующими изменениями доз. Амлодипин не выводится при диализе.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью.*

Четкие рекомендации по режиму дозирования для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени не установлены, поэтому Комбиприл-КВ следует назначать с минимальной рекомендованной дозы. Чтобы определить оптимальную стартовую дозу и поддерживающую дозу для пациентов с печеночной недостаточностью, режим дозирования необходимо определить в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин.

Фармакокинетические исследования амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводили. Дозировка амлодипина для пациентов с выраженной печеночной недостаточностью следует начинать с минимальной дозы и медленно титровать до оптимальной дозы.

#### *Пациенты пожилого возраста (с 65 лет).*

Пациентам пожилого возраста лекарственное средство следует назначать с осторожностью.

Изменения профиля эффективности и безопасности амлодипина или лизиноприла в зависимости от возраста не наблюдалось. Для подбора оптимальной поддерживающей дозы у пациентов пожилого возраста титрования доз следует провести в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

### **Дети**

Лекарственное средство противопоказано этой группе пациентов. Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Комбиприл-КВ детям не установлены.

### **Передозировка**

*Симптомы.* Передозировка лекарственным средством Комбиприл-КВ может привести к чрезмерной периферической вазодилатации с выраженной артериальной гипотензией, острой сосудистой недостаточности, электролитному дисбалансу, почечной недостаточности, гипервентиляции, тахикардии, учащенному сердцебиению, брадикардии, головокружению, тревожности и

кашлю.

*Лечение.* Рекомендуется проведение симптоматического лечения (предоставить пациенту положение лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями, проводить наблюдения и при необходимости поддерживать сердечную и дыхательную функции, артериальное давление, объем циркулирующей крови и электролитный баланс, а также концентрацию креатинина в сыворотке крови). В случае значительной артериальной гипотензии необходимо приподнять нижние конечности выше уровня головы пациента, который находится в положении лежа. Если введение жидкости не дало достаточного результата, может потребоваться поддерживающая терапия в виде введения периферических вазопрессоров, при отсутствии противопоказаний к их применению.

Возможна терапия ангиотензином II, если препарат доступен. Внутривенное введение глюконата кальция может проявить положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов.

Поскольку амлодипин всасывается медленно, в некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка (или искусственно вызванная рвота) и введение сорбентов и натрия сульфата. Поскольку амлодипин хорошо связывается с белками, диализ неэффективен.

Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа.

Использование высокопроточных полиакрилонитриловых мембран во время диализа не рекомендуется.

## **Побочные реакции**

Побочные действия обычно преходящие и мало выражены, поэтому прерывать курс терапии приходится редко.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* угнетение функции костного мозга, агранулоцитоз (см. раздел «Особенности применения»), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия.

*Со стороны иммунной системы:* аутоиммунные расстройства, аллергические реакции.

*Со стороны эндокринной системы:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ).

*Со стороны обмена веществ:* гипогликемия, гипергликемия.

*Со стороны психики:* изменения настроения (включая беспокойство), нарушение сна, бессонница, депрессия, спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* головная боль (особенно в начале лечения), головокружение, сонливость, вертиго, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, синкопе, тремор, дезориентация, нарушение равновесия, гипестезия, мышечная гипертония, периферическая нейропатия.

*Со стороны органов зрения:* нарушение зрения (включая диплопию).

*Со стороны органов слуха и равновесия:* звон в ушах.

*Со стороны сердца:* инфаркт миокарда, возможно, вторичный вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы повышенного риска (см. раздел «Особенности применения»); тахикардия, учащенное сердцебиение, аритмия (включая брадикардию, желудочную тахикардию, мерцательную аритмию).

*Со стороны сосудистой системы:* ортостатическая гипотензия, приливы, инсульт, возможно, вторичный вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы повышенного риска (см. раздел «Особенности применения»); синдром Рейно, артериальная гипотензия, васкулит.

*Со стороны дыхательной системы:* кашель, бронхит, бронхоспазм, одышка, инфекции верхних дыхательных путей, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, ринит, синусит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, боль в животе, диспепсия, изменение ритма дефекации (включая диарею и запор), сухость во рту, панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, гастрит, гипертрофический гингивит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* печеночная недостаточность, гепатит, холестатическая желтуха (см. раздел «Особенности применения»), желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* сыпь, зуд, алопеция, экзантема, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, псориаз, крапивница, гиперчувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»), токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, лимфоцитомы кожи (синдром может включать один или несколько следующих симптомов: лихорадка,

васкулит, миалгия, артралгия/артрит, повышение титра антинуклеарных антител (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, светочувствительность или другие дерматологические проявления), эксфолиативный дерматит, отек Квинке, фоточувствительность.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* отек голеней, артралгия, миалгия, судороги мышц, боль в спине.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нарушение функции почек, расстройство мочеиспускания, никтурия, повышение частоты мочеиспускания, уремия, олигурия/анурия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* импотенция, гинекомастия.

*Общие расстройства:* периферические отеки, повышенная утомляемость, астения, боль в грудной клетке, недомогание, ощущение жара.

*Лабораторные показатели:* повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение уровня печеночных ферментов, снижение массы тела, увеличение массы тела, снижение уровня гемоглобина и гематокрита, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов (чаще всего соответствует холестазу).

При применении амлодипина также сообщалось об исключительных случаях развития экстрапирамидного синдрома.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).