

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА

**Нипертен<sup>®</sup> Комби**

**Niperten<sup>®</sup> Combi**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Нипертен<sup>®</sup> Комби

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** амлодипин + бисопролол

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

1 таблетка **5 мг + 5 мг** содержит:

Действующее вещество: амлодипин + бисопролол, субстанция-гранулы, 5 мг + 5 мг  
152 мг

*[Действующие вещества субстанции-гранул: амлодипина безилат (амлодипина бесилат)  
6,935 мг, эквивалентно амлодипину 5,00 мг, бисопролола фумарат 5,00 мг*

*Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая,  
карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат]*

Вспомогательные вещества: магния стеарат

1 таблетка **5 мг + 10 мг** содержит:

Действующее вещество: амлодипин + бисопролол, субстанция-гранулы, 5 мг + 10 мг  
304 мг

*[Действующие вещества субстанции-гранул: амлодипина безилат (амлодипина бесилат)  
6,935 мг, эквивалентно амлодипину 5,00 мг, бисопролола фумарат 10,00 мг*

*Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая,  
карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат]*

Вспомогательные вещества: магния стеарат

1 таблетка **10 мг + 5 мг** содержит:

Действующее вещество: амлодипин + бисопролол, субстанция-гранулы, 10 мг + 5 мг  
304 мг

*[Действующие вещества субстанции-гранул: амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 13,87 мг, эквивалентно амлодипину 10,00 мг, бисопролола фумарат 5,00 мг*

*Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат]*

Вспомогательные вещества: магния стеарат

1 таблетка **10 мг + 10 мг** содержит:

Действующее вещество: амлодипин + бисопролол, субстанция-гранулы, 10 мг + 10 мг  
304 мг

*[Действующие вещества субстанции-гранул: амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 13,87 мг, эквивалентно амлодипину 10,00 мг, бисопролола фумарат 10,00 мг*

*Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат]*

Вспомогательные вещества: магния стеарат

## **Описание**

*Таблетки 5 мг + 5 мг:*

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с фаской с двух сторон и риской на одной стороне.

*Таблетки 5 мг + 10 мг:*

Овальные, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с риской на одной стороне.

*Таблетки 10 мг + 5 мг:*

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого цвета, с фаской с двух сторон, с риской на одной стороне и гравировкой «CS» на другой стороне.

*Таблетки 10 мг + 10 мг:*

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого цвета, с фаской с двух сторон и риской на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** бета-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы, другие комбинации; бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов

**Код АТХ:** C07FB07

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

Препарат Нипертен® Комби обладает выраженным антигипертензивным и антиангинальным эффектом благодаря взаимодополняющему действию двух активных

веществ: блокатора «медленных» кальциевых каналов (БМКК) – амлодипина и селективного бета<sub>1</sub>-адреноблокатора – бисопролола.

*Механизм действия амлодипина*

Амлодипин блокирует «медленные» кальциевые каналы и снижает трансмембранный ток ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антигипертензивный эффект амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

Механизм антиангинального действия до конца не изучен, предположительно он связан со следующими двумя эффектами:

- расширение периферических артериол снижает ОПСС (постнагрузку). Вследствие отсутствия рефлекторной тахикардии потребление энергии и кислорода миокардом снижается;
- расширение крупных коронарных артерий и коронарных артериол улучшает доставку кислорода как в нормальные, так и в ишемизированные участки миокарда, в том числе при спазме коронарных артерий (стенокардии Принцметала или нестабильной стенокардии).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина один раз в сутки вызывает клинически значимое снижение артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя» на протяжении 24 часов. В связи с медленным развитием антигипертензивного эффекта амлодипин не вызывает резкого снижения АД. У пациентов со стенокардией прием амлодипина один раз в сутки увеличивает общее время выполнения физической нагрузки, время до развития приступа стенокардии и до значительной депрессии сегмента ST, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина (короткодействующие формы).

Не обнаружено отрицательного влияния амлодипина на концентрацию липидов, глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови.

*Механизм действия бисопролола*

Бисопролол – селективный бета<sub>1</sub>-адреноблокатор, который не обладает собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим действием и характеризуется лишь незначительным сродством к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Поэтому бисопролол практически не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, которые опосредуются через

воздействие на бета<sub>2</sub>-адренорецепторы. Избирательное действие бисопролола на бета<sub>1</sub>-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона. Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Максимальный эффект достигается через 3–4 часа после приема внутрь. Даже при применении бисопролола один раз в сутки его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 часов, так как его период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови составляет 10–12 часов. Как правило, максимальный антигипертензивный эффект достигается через 2 недели после начала лечения.

Бисопролол снижает активность симпатoadреналовой системы, блокируя бета<sub>1</sub>-адренорецепторы сердца. При однократном приеме внутрь у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшает ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из механизмов антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов.

### ***Фармакокинетика***

#### *Амлодипин*

##### *Всасывание*

После приема внутрь амлодипин хорошо всасывается. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови отмечается через 6–12 часов. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80 %.

##### *Распределение*

Видимый объем распределения составляет около 21 л/кг. Равновесная концентрация в плазме крови (5–15 нг/мл) достигается через 7–8 дней после начала приема препарата. В исследованиях *in vitro* связывание с белками плазмы крови составляет 93–98 %.

##### *Метаболизм и выведение*

Амлодипин активно метаболизируется в печени. Около 90 % принятой дозы превращается в неактивные производные пиридина. Примерно 10 % принятой дозы выводится почками в неизменном виде. Примерно 60 % неактивных метаболитов выводится почками, 20–25 % – через кишечник. Снижение концентрации амлодипина в плазме крови происходит в две фазы. Конечный  $T_{1/2}$  составляет примерно 35–50 часов, что позволяет принимать препарат один раз в сутки. Общий клиренс составляет 7 мл/мин/кг (25 л/час у пациентов с массой тела 60 кг), у пациентов пожилого возраста – 19 л/час.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики амлодипина. Вследствие снижения клиренса пациентам с печеночной недостаточностью следует применять более низкие начальные дозы.

#### Бисопролол

##### *Всасывание*

Бисопролол практически полностью (более 90 %) всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его биодоступность вследствие низкой биотрансформации при «первичном прохождении» через печень (около 10 %) составляет около 90 % после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Фармакокинетика бисопролола носит линейный характер в диапазоне доз 5–20 мг.  $C_{max}$  в плазме крови достигается через 2–3 часа.

##### *Распределение*

Бисопролол распределяется довольно широко. Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связь с белками плазмы крови достигает примерно около 30 %.

##### *Метаболизм*

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не обладают фармакологической активностью. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95 %), а изофермент CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

##### *Выведение*

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизменном виде (около 50 %) и метаболизмом в печени (около 50 %) с образованием метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/час.  $T_{1/2}$  – 10–12 часов.

### **Показания к применению**

Препарат Нипертен® Комби показан к применению у взрослых:

Артериальная гипертензия (для замещения амлодипина и бисопролола в тех же дозах при применении в монотерапии).

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт. ст.).
- Шок (в том числе кардиогенный).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.
- Клинически значимый аортальный стеноз.
- Острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии.
- Атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора.
- Синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия).
- Синоатриальная блокада.
- Выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд/мин) до начала терапии.
- Тяжелые формы бронхиальной астмы (БА).
- Тяжелые нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно.
- Феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).
- Метаболический ацидоз.

### **С осторожностью**

ХСН (в том числе неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз (в том числе в анамнезе), голодание (строгая диета), феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ), при одновременном проведении десенсибилизирующей терапии, общей анестезии, применение у пациентов пожилого возраста, артериальная гипотензия, сахарный диабет

1 типа, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### ***Беременность***

Применение препарата Нипертен® Комби во время беременности возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и новорожденного.

При необходимости применения препарата Нипертен® Комби в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

### ***Амлодипин***

В экспериментальных исследованиях эмбриотоксическое и фетотоксическое действия препарата не установлены. Однако применение амлодипина при беременности возможно, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

### ***Бисопролол***

Применение бисопролола во время беременности возможно, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Бета-адреноблокаторы снижают кровоснабжение плаценты и могут оказать влияние на развитие плода. Необходимо мониторировать кровоток в плаценте и матке, рост и развитие плода. В случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и (или) плода следует назначить альтернативную терапию. Необходимо тщательно обследовать новорожденного; в первые три дня жизни могут появиться симптомы гипогликемии и брадикардии.

## ***Период грудного вскармливания***

### ***Амлодипин***

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученной младенцем, была оценена с межквартильным диапазоном 3–7 %, с максимумом 15 %. О влиянии амлодипина на новорожденных неизвестно.

При необходимости применения амлодипина в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

### ***Бисопролол***

Данных о выведении бисопролола с грудным молоком нет. При необходимости применения бисопролола в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь, предпочтительно утром, независимо от времени приема пищи. Таблетку не следует разжевывать.

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки.

Подбор и титрование дозы осуществляется лечащим врачом индивидуально для каждого пациента при применении действующих веществ, входящих в состав препарата Нипертен® Комби, в качестве монопрепаратов.

#### *Продолжительность терапии*

Терапия препаратом Нипертен® Комби является длительной.

#### *Отмена терапии*

При отмене препарата рекомендуется постепенное снижение дозы, резкое прекращение терапии может привести к временному ухудшению клинического состояния, особенно у пациентов с ИБС.

### **Особые группы пациентов**

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Специальный режим дозирования у таких пациентов не определен, однако препарат в этом случае следует применять с осторожностью.

Для пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится при гемодиализе. У пациентов, находящихся на гемодиализе, амлодипин следует применять с особой осторожностью.

У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста рекомендуется прием препарата Нипертен® Комби в обычных дозах. При увеличении дозы требуется соблюдать осторожность.

#### *Дети*

Препарат Нипертен® Комби не применяется у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности препарата у данной группы пациентов.



### Побочное действие

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении действующих веществ по отдельности, представлены в соответствии с классификацией частоты развития побочных эффектов, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	Нежелательные реакции	Частота встречаемости	
		Амлодипин	Бисопролол
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Нечасто	–
	Лейкопения	Очень редко	–
	Тромбоцитопения	Очень редко	–
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	Очень редко	–
	Гипергликемия	Очень редко	–
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто	Нечасто
	Лабильность настроения (в том числе тревога)	Нечасто	–
	Депрессия	Нечасто	Нечасто
	Галлюцинации	–	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость (особенно в начале лечения)	Часто	–
	Ночные кошмары	–	Редко
	Головокружение	Часто	Часто**
	Головная боль	Часто	Часто**
	Дистевзия	Нечасто	–

	Тремор	Нечасто	–
	Гипестезия	Нечасто	–
	Парестезия	Нечасто	–
	Обморок	Нечасто	Редко
	Спутанность сознания	Редко	–
	Гипертонус	Очень редко	–
	Периферическая нейропатия	Очень редко	–
	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	–
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	Нарушение зрения (в том числе диплопия)	Часто	–
	Уменьшение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз)	–	Редко
	Конъюнктивит	–	Очень редко
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</b>	Шум в ушах	Нечасто	–
	Нарушение слуха	–	Редко
<b>Нарушения со стороны сердца</b>	Ощущение сердцебиения	Часто	–
	Нарушение AV проводимости	–	Нечасто
	Брадикардия	–	Нечасто
	Усугубление симптомов ХСН	–	Нечасто
	Инфаркт миокарда	Очень редко	–
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию)	Нечасто	–
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	«Приливы» крови к коже лица	Часто	–

	Выраженное снижение артериального давления	Нечасто	Часто
	Васкулит	Очень редко	–
	Ощущение похолодания или онемения в конечностях	–	Часто
	Ортостатическая гипотензия	–	Нечасто
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	Одышка	Часто	–
	Кашель	Очень редко	–
	Бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе	–	Нечасто
	Аллергический ринит	–	Редко
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	Гиперплазия десен	Очень редко	–
	Боль в животе	Часто	–
	Тошнота	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Диспепсия	Часто	–
	Изменение режима дефекации (в том числе запор или диарея)	Часто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	–
	Панкреатит	Очень редко	–
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	Гепатит	Очень редко*	Редко
	Желтуха	Очень редко*	–
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Ангioneвротический отек	Очень редко	Редко
	Мультиформная экссудативная эритема	Очень редко	–
	Алопеция	Нечасто	Очень редко

	Пурпура	Нечасто	–
	Изменение цвета кожи	Нечасто	–
	Гиперемия кожных покровов	–	Редко
	Повышенное потоотделение	Нечасто	–
	Кожный зуд	Нечасто	Редко
	Экзантема	Нечасто	–
	Кожная сыпь	Нечасто	Редко
	Крапивница	Нечасто	–
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	–
	Обострение псориаза/появление псориазоподобной сыпи	–	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	–
	Экфолиативный дерматит	Очень редко	–
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	–
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</b>	Отеки лодыжек	Часто	–
	Артралгия	Нечасто	–
	Миалгия	Нечасто	–
	Мышечная слабость	–	Нечасто
	Судороги мышц	Часто	Нечасто
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>	Болезненные позывы на мочеиспускание	Нечасто	–
	Никтурия	Нечасто	–
	Поллакиурия	Нечасто	–
<b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</b>	Импотенция	Нечасто	–
	Эректильная дисфункция	–	Редко
	Гинекомастия	Нечасто	–
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>	Отеки	Очень часто	–
	Повышенная утомляемость	Часто	Часто**
	Астения	Часто	Часто**
	Боль в груди	Нечасто	–

	Боль неуточненной локализации	Нечасто	–
	Общее недомогание	Нечасто	–
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Нечасто	–
	Повышение концентрации триглицеридов в крови	–	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ))	Очень редко*	Редко

\* В большинстве случаев связано с холестазом.

\*\* Особенно часто указанные симптомы появляются в начале лечения. Обычно они носят легкий характер и проходят, как правило, через 1–2 недели после начала лечения.

## Передозировка

### *Амлодипин*

*Симптомы:* выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития тяжелой и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

*Лечение:* промывание желудка, применение активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой системы, контроль показателей функции сердца и легких, возвышенное положение нижних конечностей, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Интенсивная симптоматическая терапия. Для восстановления сосудистого тонуса применяют сосудосуживающие препараты (при отсутствии противопоказаний к их применению), с целью устранения блокады кальциевых каналов – внутривенное (в/в) введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

### *Бисопролол*

*Симптомы:* АВ блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.

Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов, и, вероятно, пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.

*Лечение:* при передозировке необходимо прекратить прием бисопролола и начать проведение поддерживающей симптоматической терапии.

При выраженной брадикардии: в/в введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести лекарственное средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная имплантация кардиостимулятора.

При выраженном снижении АД: в/в введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных средств. Также может быть показано в/в введение глюкагона.

При AV блокаде: пациент должен находиться под постоянным наблюдением и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин (адреналин). При необходимости – имплантация кардиостимулятора.

При обострении течения ХСН: в/в введение диуретиков, препаратов, обладающих положительным инотропным действием, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме: применение бронходилататоров, в том числе бета<sub>2</sub>-адреномиметиков и (или) аминофиллина.

При гипогликемии: в/в введение раствора декстрозы (глюкозы).

Бисопролол практически не выводится с помощью гемодиализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### ***Амлодипин***

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При совместном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют), возможно, усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

Не оказывает влияния на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие варфарина (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление гипотензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать артериальное давление при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)



Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

### Бисопролол

#### *Нерекомендуемые комбинации*

БМКК типа верапамила и, в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV проводимости. В частности, внутривенное (в/в) введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV блокаде. Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены бета-адреноблокаторов, может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

Финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимода и метопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения финголимода и препарата Нипертен<sup>®</sup> Комби требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль частоты сердечных сокращений, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимода и препарата Нипертен<sup>®</sup> Комби).

#### *Комбинации, требующие особой осторожности*

БМКК производные дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон) могут усиливать нарушение AV проводимости.

Действие бета-адреноблокаторов для местного применения (например, глазных капель для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии, в частности тахикардия, могут маскироваться или подавляться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия, приводя к артериальной гипотензии (см. раздел 4.4.). Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса, и таким образом, к развитию брадикардии. НПВП могут снижать гипотензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение препарата Нипертен® Комби с бета-адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффективности обоих препаратов. Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на бета- и альфа-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, возникающих с участием альфа-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов. Антигипертензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) могут усиливать гипотензивный эффект бисопролола. Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) (за исключением ингибиторов MAO B) могут усиливать гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

*Комбинации, которые следует принимать во внимание*

#### Алкалоиды спорыньи

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения. Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.

*Фармакокинетические взаимодействия*

В фармакокинетических исследованиях не выявлены взаимодействия бисопролола с тиазидными диуретиками, такими как гидрохлоротиазид и циметидин. Бисопролол не оказывал эффекта на фармакокинетику теофиллина. Рифампин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения бисопролола, однако коррекции дозы препарата не требуется. Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильную дозу варфарина.

## **Особые указания**

### ***Амлодипин***

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения и снижаться клиренс препарата. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории. Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) синдрома «отмены», прекращение лечения препаратом Нипертен® Комби желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью класс III и IV функциональный класс по классификации NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

### ***Бисопролол***

#### ***Прекращение терапии и синдром «отмены»***

Не следует резко прерывать лечение бисопрололом или менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца.

Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС (отмечалось утяжеление приступов стенокардии, развитие инфаркта миокарда и возникновение желудочковых аритмий у пациентов с ИБС при внезапном прекращении приема бета-адреноблокаторов). Если прекращение лечения необходимо, то дозу бисопролола следует снижать постепенно. В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием бисопролола.

*Заболевания, при которых необходимо с осторожностью применять препарат*

Бисопролол следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы;
- сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: бисопролол может маскировать симптомы гипогликемии (выраженного снижения концентрации глюкозы в крови), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- атриовентрикулярная блокада степени;
- вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала); наблюдались случаи коронарospазма. Несмотря на высокую бета<sub>1</sub>-селективность, приступы стенокардии нельзя полностью исключить при приеме бисопролола у пациентов со стенокардией Принцметала. Следует с особой осторожностью принимать препарат;
- нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);
- псориаз (в т. ч. в анамнезе).

#### *Заболелания сердечно-сосудистой системы*

Бета-адреноблокаторы не должны применяться при декомпенсированной ХСН до тех пор, пока состояние пациента не стабилизировалось. На начальных этапах применения бисопролола пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию. При урежении ЧСС в покое менее 50–55 уд/мин следует уменьшить дозу или прекратить прием бисопролола.

Как и другие бета-адреноблокаторы, бисопролол может вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ. Следует с осторожностью применять бисопролол у пациентов с атриовентрикулярной блокадой степени.

Неселективные бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала) вследствие опосредованной альфа-рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии. Кардиоселективные бета-адреноблокаторы (включая бисопролол) при вазоспастической стенокардии следует применять с осторожностью.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 1 типа, выраженными нарушениями функции почек и (или) печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными

пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

#### *Реакции гиперчувствительности*

Как и другие бета-адреноблокаторы, бисопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций/реакций гиперчувствительности из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема бета-адреноблокаторов не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта. Необходимо соблюдать осторожность при назначении бисопролола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.

#### *Тиреотоксикоз*

При гиперфункции щитовидной железы бета-адреноблокаторы (включая бисопролол) могут маскировать тахикардию и уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза. Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза.

#### *Феохромоцитомы*

У пациентов с феохромоцитомой бисопролол может применяться только на фоне применения альфа-адреноблокаторов.

#### *Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия*

При необходимости проведения хирургических вмешательств следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает бета-адреноблокаторы (риск лекарственных взаимодействий с развитием тяжелых брадиаритмий, уменьшения рефлекторной тахикардии и артериальной гипотензии). Рекомендуется без явной необходимости не прекращать прием бисопролола в периоперационном периоде (т.к. блокада бета-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации трахеи).

В случае необходимости прерывания лечения бисопрололом перед проведением хирургического вмешательства, препарат следует отменить не менее чем за 48 часов до операции.

#### *Дыхательная система*

Несмотря на то, что селективные бета-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на функцию дыхательной системы, чем неселективные бета-адреноблокаторы, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и нетяжелыми формами

бронхиальной астмы бисопролол следует назначать с особой осторожностью и только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета-адреномиметиков.

У пациентов с ХОБЛ бисопролол, назначаемый в комплексной терапии с целью лечения сердечной недостаточности, следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля).

#### *Псориаз*

При решении вопроса о применении бисопролола у пациентов с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

#### *Контактные линзы*

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

#### Вспомогательные вещества

##### *Натрий*

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Во время терапии препаратом Нипертен<sup>®</sup> Комби необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг.

По 7 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

4, 8 или 12 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной контурной ячейковой упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

**Производитель**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994 70 70, факс: (495) 994 70 78

**Наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителей**

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70, факс: +7 (495) 994 70 78