

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Скоприл® Комбо таблетки 10 мг/5 мг
Скоприл® Комбо таблетки 20 мг/10 мг
Скоприл® Комбо таблетки 20 мг/5 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Скоприл Комбо таблетки 10 мг/5 мг

Каждая таблетка содержит 10 мг лизиноприла (в виде дигидрата) и 5 мг амлодипина (в виде безилата).

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/10 мг

Каждая таблетка содержит 20 мг лизиноприла (в виде дигидрата) и 10 мг амлодипина (в виде безилата).

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/5 мг

Каждая таблетка содержит 20 мг лизиноприла (в виде дигидрата) и 5 мг амлодипина (в виде безилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка

Скоприл Комбо таблетки 10 мг/5 мг

Круглые, плоские таблетки, от белого до почти белого цвета, диаметром $8,00 \pm 0,15$ мм, с фаской и риской на одной стороне, с гравировкой «L A» на другой стороне.

Риска предназначена только для упрощения разламывания таблетки и облегчения глотания, а не для деления таблетки на равные дозы.

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/10 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, от белого до почти белого цвета, диаметром $11,00 \pm 0,15$ мм, с риской на одной стороне, с гравировкой «L A 2» на другой стороне.

Таблетку можно разделить на две равные дозы.

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/5 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, от белого до почти белого цвета, диаметром $11,00 \pm 0,15$ мм, с риской на одной стороне, с гравировкой «L A 1» на другой стороне.

Риска предназначена только для упрощения разламывания таблетки и облегчения глотания, а не для деления таблетки на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Терапия гипертонической болезни у взрослых.

Скоприл Комбо показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с повышенным артериальным давлением, адекватно контролируемым лизиноприлом и амлодипином, применяемыми одновременно в равных дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – 1 таблетка в день. Максимальная суточная доза – 1 таблетка. Фиксированная комбинация доз не подходит для начальной терапии.

Скоприл Комбо таблетки 10 мг/5 мг показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг.

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/10 мг показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 20 мг и 10 мг.

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/5 мг показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 20 мг и 5 мг.

Если необходима коррекция дозы, можно рассмотреть вопрос о титровании дозы отдельными компонентами.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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

Во время терапии препаратом Скоприл Комбо следует контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек следует прекратить прием препарата Скоприл Комбо и заменить их индивидуальными компонентами, подобранными должным образом. Амлодипин не выводится посредством диализа.

Печеночная недостаточность

Рекомендации относительно доз у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью еще не разработаны, поэтому подбор доз таким пациентам следует осуществлять с осторожностью, и начинать следует с минимальной дозы в диапазоне дозирования (см. разделы 4.4. и 5.2.). Для подбора оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с печеночной недостаточностью титрование доз следует производить в индивидуальном порядке, используя отдельные компоненты препарата – лизиноприл и амлодипин.

Фармакокинетика амлодипина при тяжелой печеночной недостаточности не исследовалась. Применение амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует начинать с самой низкой дозы, при этом титрование следует производить медленно.

Педиатрическая популяция (< 18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Скоприл Комбо у детей младше 18 лет не установлена.

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

В клинических исследованиях изменение профиля эффективности или безопасности амлодипина или лизиноприла в зависимости от возраста не наблюдалось. Для подбора оптимальной поддерживающей дозы у пациентов пожилого возраста титрование доз следует производить в индивидуальном порядке, используя отдельные компоненты препарата – лизиноприл и амлодипин.

Способ применения

Для приема внутрь.

Поскольку прием пищи не влияет на всасывание, препарат Скоприл Комбо можно принимать вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Связанные с лизиноприлом

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу или любому другому ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)
- Ангионевротический отек, связанный с предыдущим применением ингибиторов АПФ, в анамнезе
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- Второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)
- Одновременное применение препарата Скоприл Комбо с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1)
- Одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном. Лечение препаратом Скоприл Комбо не следует начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.4 и 4.5).

Связанные с амлодипином

- Повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина
- Тяжелая артериальная гипотензия
- Шок (включая кардиогенный шок)
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз тяжелой степени)
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда

Связанные с препаратом Скоприл Комбо

Все противопоказания, относящиеся к каждому монокомпоненту, как указано выше, должны применяться также к фиксированной комбинации.

- - Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Все меры предосторожности, относящиеся к каждому монокомпоненту, перечисленные ниже, также должны относиться и к фиксированной комбинации препарата Скоприл Комбо.

Связанные с лизиноприлом

Симптоматическая гипотензия

Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих лизиноприл, артериальная гипотензия наиболее вероятна, если у пациента снижен объем циркулирующей крови, например, вследствие приема диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, диализа, диареи или рвоты, или тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензии (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся или не сопровождающейся почечной недостаточностью, наблюдалась симптоматическая гипотензия. Данное явление наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности и является результатом приема более высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития симптоматической гипотензии в начале лечения и при коррекции дозы. Те же рекомендации относятся и к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и, при необходимости, провести внутривенную инфузию физиологического раствора. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием к последующему применению лизиноприла, который обычно можно применять сразу после повышения артериального давления после увеличения объема циркулирующей крови.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, с нормальным или пониженным артериальным давлением, может наблюдаться дополнительное снижение системного артериального давления при применении лизиноприла. Данный эффект является ожидаемым и обычно не требует прекращения лечения. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может потребоваться снижение дозы или прекращение применения лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

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

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других ингибиторов АПФ, лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, такой как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия.

Почечная недостаточность

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина у пациента, а затем в зависимости от реакции пациента на лечение. Рутинный контроль содержания калия и концентрации креатинина являются частью стандартной медицинской практики лечения таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек. В таких случаях сообщалось об острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У некоторых пациентов с двухсторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, которые получали ингибиторы АПФ, наблюдалось увеличение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, как правило, обратимое при прекращении лечения. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. В случае сопутствующей вазоренальной артериальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с низких доз и осторожно титровать дозу. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию указанных выше состояний, их применение следует прекратить, при этом функцию почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженной предшествующей вазоренальной гипертензии отмечалось увеличение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и транзиторное, особенно в тех случаях, когда лизиноприл применялся одновременно с диуретиком. Это особенно вероятно у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда, лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с признаками почечной недостаточности, которые определялись как концентрация креатинина в сыворотке крови превышающая 177 мкмоль/л и/или протеинурия, превышающая 500 мг/24 часа. В случае развития нарушения функции почек во время лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке превышающая 265 мкмоль/л или в два раза выше соответствующего значения до начала лечения), врач должен рассмотреть целесообразность отмены лизиноприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. Ангионевротический отек может возникнуть в любой момент во время лечения. В таких случаях следует немедленно отменить лизиноприл, назначить соответствующее лечение, обеспечить медицинское наблюдение, чтобы убедиться в разрешении всех симптомов до выписки пациента. Даже в случаях отека языка, не сопровождающегося дыхательной недостаточностью, пациентам может потребоваться

длительное наблюдение, поскольку лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

Очень редко сообщалось о случаях смерти вследствие ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. У пациентов с поражением языка, голосовой щели и гортани может возникать обструкция дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших операцию на дыхательных путях. В таких случаях следует сразу же оказать неотложную медицинскую помощь. Она может включать введение адреналина и/или поддержание свободной проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача до полного и стабильного исчезновения симптомов.

Ингибиторы АПФ вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы чаще, чем у пациентов другой расовой принадлежности.

Пациенты, у которых ранее отмечался ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибиторами АПФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ (см. раздел 4.3).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска ангионевротического отека. Терапию сакубитрилом/валсартаном нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы лизиноприла. Терапию лизиноприлом нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может привести к повышенному риску ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел 4.5). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса), а также вилдаглиптина у пациентов, уже получающих терапию ингибиторами АПФ.

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщалось об анафилактоидных реакциях у пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69), и одновременно получавших ингибитор АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть целесообразность применения другого типа диализной мембраны или гипотензивного препарата другого класса.

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом, возникали жизнеугрожающие анафилактоидные реакции. Такие реакции предотвращали путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, *Hymenoptera venom*), возникают стойкие анафилактоидные реакции. У таких пациентов, анафилактоидные реакции были предупреждены посредством временной отмены ингибиторов АПФ и развивались вновь после случайного приема данного лекарственного средства.

Печеночная недостаточность

В очень редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома неясен. Пациентам, получающим лизиноприл, у которых развивается желтуха или значительно повышается активность «печеночных» ферментов, следует прекратить прием лизиноприла и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек без других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Лизиноприл следует назначать с особой осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в нескольких случаях не поддавались интенсивной антибиотикотерапии. Периодически во время лечения лизиноприлом, рекомендуется проводить лабораторные исследования (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

На основе имеющихся данных совместное применение ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена повышает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). По этой причине двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, БРА II, или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

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

У пациентов с диабетической нефропатией ингибиторы АПФ и БРА II не должны совместно применяться.

Расовая принадлежность

У пациентов негроидной расы ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек, чем у пациентов другой расовой принадлежности.

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

Сообщалось о кашле при применении ингибиторов АПФ. Кашель обычно является непродуктивным, персистирующим и исчезает после отмены препарата. Кашель, индуцированный приемом ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальном диагнозе кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия

У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением объема циркулирующей крови.

Содержание калия в сыворотке крови

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек эффект обычно незначительный, однако у пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов с сахарным диабетом и/или у пациентов, принимающих одновременно калийсодержащие пищевые добавки (включая калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид) и другие препараты, способные вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм и ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать почечную функцию и содержание калия в сыворотке крови. (см. раздел 4.5).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты внутрь или получающих инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии (см. раздел 4.5).

Литий

Не рекомендуется одновременное применение лизиноприла и лития (см. раздел 4.5).

Беременность

Прием лизиноприла не следует начинать во время беременности. Если продолжение применения ингибиторов АПФ при беременности не считается необходимым, то при планировании беременности пациентов следует перевести на альтернативную терапию, безопасность которой при беременности установлена. При установлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, назначить альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Связанные с амлодипином

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью амлодипин следует применять с осторожностью. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класса III и IV по классификации NYHA) частота развития отека легких была выше в группе получавшей амлодипин чем в группе плацебо (см. раздел 5.1). Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует с осторожностью применять у пациентов с застойной сердечной

недостаточностью поскольку они могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечаются удлинение периода полувыведения амлодипина и повышение значения AUC, однако соответствующие рекомендации в отношении дозирования не разработаны. Поэтому применение амлодипина следует начинать с минимальной дозы в диапазоне дозирования, и начинать лечение и повышать дозу следует с осторожностью. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью могут потребоваться медленная титрация дозы и тщательное наблюдение за пациентами.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста повышать дозу следует с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Почечная недостаточность

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

Препарат Скоприл Комбо содержит натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, т.е. по существу «без натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с лизиноприлом

Антигипертензивные препараты

Одновременное применение антигипертензивных средств может усиливать гипотензивный эффект лизиноприла (например, глицерилтринитратом или другими нитратами, или другими вазодилататорами)

Клинические данные свидетельствуют, что двойная блокада, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенным риском возникновения таких нежелательных побочных действий, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного препарата, который влияет на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, которые могут повышать риск развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) или ингибиторами нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например, рацекадотрилом), тканевым активатором плазминогена и вилдаглиптином может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Диуретические средства

При добавлении диуретического средства к терапии лизиноприлом антигипертензивное действие дополняется. При назначении лизиноприла пациентам, которые уже принимают диуретики и особенно которым недавно назначены диуретики, возможно чрезмерное снижение артериального давления.

Риск развития симптоматической артериальной гипотензии во время терапии лизиноприлом можно уменьшить при прекращении применения диуретического средства до начала применения лизиноприла (см. разделы 4.2 и 4.4).

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или калийсодержащие заменители соли

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов, получающих лизиноприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли может приводить к значимому увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. При одновременном приеме лизиноприла с другими препаратами, увеличивающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), следует соблюдать осторожность, поскольку известно, что триметоприм действует подобно калийсберегающему диуретику амилориду. Таким образом, одновременный прием лизиноприла с перечисленными выше препаратами не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения препараты следует применять с осторожностью и с периодическим мониторингом содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Если лизиноприл применяется с калийсберегающими диуретиками, гипокалиемия, вызванная их применением, может быть уменьшена.

Циклоспорин: Одновременное применение ингибиторов АПФ и циклоспорина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин: Одновременное применение ингибиторов АПФ и гепарина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Литий

При одновременном применении ингибиторов АПФ и лития сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови и появлении токсических эффектов. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития токсических эффектов лития и усиливать уже повышенный риск токсичности лития на фоне применения ингибиторов АПФ.

Одновременное применение лизиноприла и лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации, следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г/сут

При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВП (например, ацетилсалициловая кислота в качестве противовоспалительного препарата, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременный прием ингибиторов АПФ и НПВП может повышать риск нарушения

функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и повышать содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Данные эффекты обычно обратимы. Эта комбинация должна назначаться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточный объем жидкости. Кроме того, следует рассмотреть необходимость контроля функции почек после назначения комбинированной терапии и проводить его периодически в дальнейшем.

Препараты золота

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которая может быть очень выраженной) после введения инъекционного препарата, содержащего золото (например, натрия ауротиомалата), регистрировались чаще у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может приводить в дальнейшем к снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и гипогликемических препаратов (инсулины, гипогликемические препараты для приема внутрь) может привести к снижению уровня глюкозы в крови и, таким образом, увеличить риск развития гипогликемии. Развитие данного явления наиболее вероятно в течение первых недель одновременного применения, а также у пациентов с почечной недостаточностью.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Влияние других лекарственных препаратов на амлодипин

Ингибиторы СYP3A4

Совместный прием амлодипина и мощных или умеренных ингибиторов СYP3A4 (ингибиторов протеаз, противогрибковых средств группы азолов, макролидов, например, эритромицина или кларитромицина, верапамила или дилтиазема) способен приводить к повышению концентрации амлодипина в сыворотке крови и увеличению риска гипотензии. Клиническое значение этих вариаций фармакокинетических показателей может быть более существенным у пожилых лиц. Таким образом, могут потребоваться клиническое наблюдение и коррекция дозы.

Кларитромицин является ингибитором СYP3A4. При одновременном применении амлодипина и кларитромицина повышен риск развития артериальной гипотензии. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентами, получающими амлодипин одновременно с кларитромицином.

Индукторы СYP3A4

Одновременное применение индукторов СYP3A4 может привести к снижению концентрации амлодипина в плазме. Поэтому следует контролировать артериальное давление и корректировать дозу как во время лечения, так и после совместного применения, в частности с сильными индукторами СYP3A4 (рифампицин, зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]).

Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность препарата и, следовательно, его антигипертензивный эффект.

Дантролен (инфузия)

У животных наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом на фоне гиперкалиемии после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Амлодипин оказывает дополнительно гипотензивное действие при одновременном приеме с другими препаратами, обладающими антигипертензивным действием.

Такролимус

Существует риск увеличения концентрации такролимуса в крови при его одновременном применении с амлодипином; механизм такого взаимодействия до конца не изучен. Для того, чтобы избежать токсических эффектов такролимуса, у пациентов, одновременно принимающих амлодипин, необходим контроль концентрации такролимуса в плазме крови, и коррекция его дозы при необходимости.

Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами СYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором СYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.

Циклоспорин

Исследований лекарственного взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или в других популяциях не проводилось, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина (в среднем от 0 до 40%). У пациентов, перенесших трансплантацию почки и применяющих амлодипин, необходим контроль концентрации циклоспорина в плазме крови и снижение дозы циклоспорина при необходимости.

Симвастатин

Одновременное применение многократных доз амлодипина 10 мг и симвастатина 80 мг приводило к 77%-ному увеличению концентрации симвастатина по сравнению с монотерапией симвастатином. У пациентов, получающих амлодипин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

В клинических исследованиях лекарственных взаимодействий амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Скоприл Комбо не рекомендуется в первом триместре беременности, а применение противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Опыт применения лизиноприла и амлодипина у беременных женщин в адекватно контролируемых клинических исследованиях отсутствует. Однако применение обоих действующих веществ во время беременности не рекомендуется или противопоказано (информацию в отношении действующих веществ см. ниже).

При подтверждении беременности следует немедленно прекратить прием препарата Скоприл Комбо и при необходимости начать альтернативное лечение (см. раздел 4.4). Прием препарата Скоприл Комбо не следует начинать во время беременности. Если продолжение лечения препаратом Скоприл Комбо не признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные средства с известным профилем безопасности применения во время беременности.

Лизиноприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4).
Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не являются убедительными, однако, небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение лечения ингибитором АПФ не признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные средства с известным профилем безопасности применения в период беременности.

При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ, и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Известно, что длительное применение у женщин ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров беременности индуцирует фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). Если ингибитор АПФ применялся со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина у женщин в период беременности не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при применении высоких доз (см. раздел 5.3). Применение в период беременности рекомендуется только при отсутствии более безопасного альтернативного способа лечения, а также в тех случаях, когда само заболевание связано с большим риском для матери и плода.

Лактация

Информация о применении лизиноприла в период грудного вскармливания отсутствует. Амлодипин выделяется в грудное молоко. Количество амлодипина, полученного ребенком с молоком матери, оценивается с межквартильным размахом в 3-7 %, с максимумом в 15 %. Влияние амлодипина на ребенка не оценивалось.

Применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендуется, предпочтительно использовать альтернативные препараты с установленным профилем безопасности, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Данные адекватных контролируемых клинических исследований о влиянии лизиноприла и амлодипина на фертильность отсутствуют.

Амлодипин

Сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головках сперматозоидов у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Данных о возможном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно. В исследовании на крысах отмечалось нежелательное воздействие амлодипина на мужскую фертильность (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лизиноприл

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или усталости.

Амлодипин

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Если при приеме амлодипина пациенты испытывают головокружение, головную боль, усталость или тошноту, это может повлиять на быстроту реакции. Следует соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

С учетом приведенной выше информации препарат Скоприл Комбо может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (особенно в начале лечения).

4.8. Нежелательные реакции

В ходе контролируемого клинического исследования (n=195) частота нежелательных реакций у пациентов, получавших оба препарата одновременно, не превышала

соответствующую частоту у пациентов, получавших монотерапию. Нежелательные реакции не отличались от таковых, ранее зарегистрированных при приеме амлодипина и/или лизиноприла. Нежелательные реакции обычно были умеренными, кратковременными и редко приводили к прекращению лечения. Наиболее частые нежелательные реакции при приеме комбинированного препарата включали головную боль (8%), кашель (5%) и головокружение (3%).

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных). Внутри каждой группы частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

При раздельном лечении лизиноприлом и амлодипином сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции лизиноприла	Нежелательные реакции амлодипина
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Снижение гемоглобина, Снижение гематокрита	
	Очень редко	Угнетение костномозгового кроветворения, Агранулоцитоз (см. раздел 4.4), Лейкопения, Нейтропения, Тромбоцитопения, Гемолитическая анемия, Анемия, Лимфаденопатия	Тромбоцитопения, лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Аутоиммунные нарушения	Аллергические реакции
	Частота неизвестна	Анафилактическая/анафилактоидная реакция	
Нарушение со стороны эндокринной системы	Редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень редко	Гипогликемия	Гипергликемия
Нарушения психики	Нечасто	Изменения настроения, Нарушения сна, Галлюцинации	Бессонница, Изменения настроения (в том числе тревожность), Депрессия

	Редко	Нарушения психики	Спутанность сознания
	Частота неизвестна	Депрессия	
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, Головная боль	Сонливость, Головокружение, Головная боль (особенно в начальный период лечения)
	Нечасто	Вертиго, Парестезии, Дисгевзия	Обморок, Тремор, Дисгевзия, Гипестезии, Парестезии
	Редко	Паросмия (нарушение обоняния)	
	Очень редко		Артериальная гипертензия, Периферическая нейропатия
	Частота неизвестна	Обморок	Экстрапирамидные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Часто		Зрительные нарушения (в том числе диплопия)
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто		Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто		Учащенное сердцебиение
	Нечасто	Инфаркт миокарда, возможно, вызванный выраженным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4), Тахикардия, Учащенное сердцебиение	Аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)
	Очень редко		Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Ортостатические эффекты (включая артериальную гипотензию)	Гиперемия кожи
	Нечасто	Нарушение мозгового кровообращения, возможно, вызванное	Артериальная гипотензия

		выраженным снижением АД у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4), Синдром Рейно	
	Очень редко		Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель	Одышка
	Нечасто	Ринит	Кашель Ринит
	Очень редко	Бронхоспазм, Аллергический альвеолит/ эозинофильная пневмония, Синусит	
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, Рвота	Боли в животе, Тошнота, Диспепсия, Изменение ритма дефекации (диарея и запор)
	Нечасто	Боли в животе, Тошнота, Расстройство пищеварения	Рвота, Сухость во рту
	Редко	Сухость во рту	
	Очень редко	Панкреатит, Интестинальный ангионевротический отек	Панкреатит, Гастрит, Гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит – гепатоцеллюлярный или холестатический, Желтуха, Печеночная недостаточность (см. раздел 4.4)	Гепатит, Желтуха, Повышение уровня печеночных ферментов**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, Зуд	Алоpecia, Сыпь, Экзантема, Пурпура, Изменение цвета кожи, Гипергидроз, Зуд, Крапивница
	Редко	Псориаз, Крапивница,	

		Алопеция, Гиперчувствительность /ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4).	
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, Синдром Стивенса- Джонсона, Мультиформная эритема, Пемфигус, Гипергидроз, Псевдолимфома кожи*	Мультиформная эритема, Ангионевротический отек, Эксфолиативный дерматит, Синдром Стивенса- Джонсона, Отек Квинке, Фотосенсибилизация
	Частота неизвестна		Токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани	Часто		Отек лодыжек, Судороги в мышцах
	Нечасто		Боль в суставах, Боль в мышцах, Боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек	
	Нечасто		Расстройство мочеиспускания, Ноктурия, Увеличение частоты мочеиспускания
	Редко	Острая почечная недостаточность, Уремия	
	Очень редко	Олигурия/анурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нечасто	Импотенция	Импотенция, Гинекомастия
	Редко	Гинекомастия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто		Отек
	Часто		Повышенная утомляемость, Астения

	Нечасто	Повышенная утомляемость, Астения	Боль в груди, Боль, Недомогание
Лабораторные показатели	Нечасто	Повышение концентрации мочевины в крови, Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, Гиперкалиемия, Повышение активности «печеночных» ферментов	
	Редко	Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови, Гипонатриемия	

* Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антиядерные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

** Чаще всего соответствует холестазу.

Данные по безопасности, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что лизиноприл, в целом, хорошо переносился у детей с артериальной гипертензией, и что профиль безопасности в этой возрастной группе сравним с таковым у взрослых пациентов.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82 + 10 50

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

e-mail: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Нет данных о передозировке препарата Скоприл Комбо у человека.

Лизиноприл

Данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать в себя артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель.

При передозировке рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. В случае развития артериальной гипотензии следует уложить пациента на спину с возвышенным положением ног. При наличии соответствующей возможности можно также рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов. В случае если прием препарата произошел недавно, необходимо провести меры для выведения лизиноприла (например, вызвать рвоту, промыть желудок, ввести сорбенты и натрия сульфат). Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа (см. раздел 4.4). При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка искусственного водителя ритма. Необходим постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности, содержания электролитов и концентрации креатинина в сыворотке крови.

Амлодипин

Данные о преднамеренной передозировке амлодипина у человека ограничены.

Симптомы

Имеющиеся данные демонстрируют, что значительная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможно к рефлекторной тахикардии. Наблюдались случаи выраженной и вероятно длительной системной гипотензии вплоть до развития шока со смертельным исходом.

Лечение

При клинически значимой гипотензии вследствие передозировки амлодипина необходима активная поддержка функционирования сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функций, подъем конечностей пациента и контроль объема циркулирующей крови и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов и артериального давления может быть эффективным применение сосудосуживающих средств при отсутствии противопоказаний к их применению. Внутривенное введение глюконата кальция может способствовать ликвидации блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть целесообразным промывание желудка. У здоровых добровольцев применение активированного угля в течение периода до 2 часов после приема 10 мг амлодипина приводило к снижению скорости абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин в высокой степени связывается с белками, диализ вряд ли будет эффективен.

Передозировка препаратом Скоприл Комбо может вызвать чрезмерную периферическую вазодилатацию с выраженной артериальной гипотензией, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель. Рекомендуется проведение симптоматического лечения (размещение пациента лежа на спине, мониторинг, и, при необходимости, поддержание функций

сердечно-сосудистой и дыхательной систем, артериального давления, объема циркулирующей крови и электролитного баланса, а также контроль за концентрацией креатинина в сыворотке крови). В случае выраженной артериальной гипотензии необходимо обеспечить возвышенное положение нижних конечностей; если введение жидкости не привело к достаточному результату, может потребоваться поддерживающая терапия с введением периферических вазопрессоров, при условии отсутствия противопоказаний к их применению. При наличии соответствующей возможности можно также рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II. Внутривенное введение кальция глюконата может оказать положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов.

Лизиноприл может быть удален из системного кровотока посредством гемодиализа. Во время диализа следует избегать применения высокопроточных полиакрилонитриловых мембран.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов, лизиноприл и амлодипин.

Код АТХ: С09ВВ03

Скоприл Комбо является комбинированным препаратом с фиксированной дозой, содержащим лизиноприл и амлодипин в качестве действующих веществ.

Лизиноприл

Механизм действия

Лизиноприл представляет собой ингибитор фермента пептидил дипептидазы. Лизиноприл 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 концентраций ангиотензина II, в результате чего снижается вазопрессорная активность и уменьшается секреция альдостерона. Снижение последнего может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Фармакодинамические эффекты

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 низкорениновой артериальной гипертензией. АПФ идентичен кининазе II, ферменту, который разрушает брадикинин. Играть ли повышенные концентрации брадикинина, мощного вазодилаторного пептида, роль в терапевтических эффектах лизиноприла, еще предстоит выяснить.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при сердечной недостаточности было изучено путем сравнения высокой дозы лизиноприла (32,5 мг или 35 мг один раз в день) с низкой дозой (2,5 мг или 5 мг один раз в день). В исследовании принимали участие 3164 пациента со средним периодом последующего наблюдения, равным 46

месяцам (для выживших пациентов). Высокая доза лизиноприла обеспечивала 12% снижение риска по комбинированной конечной точке: смертность от всех причин и госпитализация по всем причинам ($p = 0,002$) и 8% снижение риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу сердечнососудистого заболевания ($p = 0,036$) по сравнению с низкой дозой. Наблюдалось снижение риска смерти от всех причин (8%; $p = 0,128$) и смерти от сердечнососудистого заболевания (10%; $p = 0,073$). В ретроспективном анализе количество госпитализаций по причине сердечной недостаточности снизилось на 24% ($p = 0,002$) у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы. Изменения симптомов у пациентов, получавших высокие и низкие дозы лизиноприла, были одинаковыми.

Результаты исследования показали, что общие профили нежелательных явлений у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, являются схожими как по характеру, так и по количественным параметрам. Прогнозируемые нежелательные явления, возникавшие в результате ингибирования АПФ, такие как артериальная гипотензия или нарушение функции почек, хорошо поддавались коррекции и редко приводили к отмене лечения. Кашель реже встречался у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, чем у пациентов, получавших низкие дозы.

В исследовании GISSI-3 использовался 2×2 факториальный дизайн для сравнения эффектов лизиноприла и глицерилтринитрата (нитроглицерина), которые применялись отдельно или в комбинации в течение 6 недель, относительно контрольной группы. В исследовании, в котором участвовали 19394 пациента, получавших лечение в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда, лизиноприл обеспечивал статистически значимое снижение риска смерти, составлявшее 11%, по сравнению с контролем ($2p = 0,03$). Снижение риска при приеме нитроглицерина не являлось статистически значимым, однако комбинация лизиноприла и нитроглицерина приводила к статистически значимому снижению риска смерти, составлявшему 17%, по сравнению с контролем ($2p = 0,02$). В подгруппах пожилых людей (возраст > 70 лет) и женщин, заранее определенных как пациенты, подверженные высокому риску смерти, значительное преимущество наблюдалось в отношении комбинированной конечной точки: смертности и функции сердца. Комбинированная конечная точка для всех пациентов, а также подгрупп, подверженных высокому риску, через 6 месяцев также значительно улучшалась у пациентов, получавших лизиноприл или лизиноприл плюс нитроглицерин в течение 6 недель, что указывало на профилактическое действие лизиноприла. Как при применении любой вазодилатирующей терапии, при лечении лизиноприлом отмечалась повышенная частота развития артериальной гипотензии и нарушения функции почек, однако данные явления не сопровождалось пропорциональным увеличением смертности.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании ($N = 335$), в котором сравнивали лизиноприл с блокатором кальциевых каналов у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной нефропатией с микроальбуминурией, прием 10-20 мг лизиноприла один раз в сутки в течение 12 месяцев, снижал систолическое/диастолическое артериальное давление на 13/10 мм рт. ст., а экскрецию альбумина с мочой на 40 %. По сравнению с блокатором кальциевых каналов, который вызвал такое же снижение артериального давления, у пациентов, получавших лизиноприл, было выявлено значительно большее снижение экскреции альбумина с мочой, что свидетельствует о том, что АПФ-ингибирующее действие лизиноприла, в дополнение к антигипертензивному эффекту, также уменьшало микроальбуминурию прямым воздействием на ткани почек.

Лечение лизиноприлом не влияет на контроль гликемии, что подтверждается отсутствием значительного влияния на уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Вещества, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС)

В двух больших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) было изучено комбинированное применение ингибиторов АПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

В исследовании ONTARGET участвовали пациенты, у которых в анамнезе имелось заболевание сердечно-сосудистой системы или цереброваскулярная болезнь, или сахарный диабет 2 типа с доказательствами повреждения органа-мишени. В исследовании VA NEPHRON-D участвовали пациенты с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не наблюдали значительного и благотворного влияния на функции почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, в свою очередь, наблюдали увеличенную гиперкалиемию, острое повреждение почек и/или риск появления артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Принимая во внимание похожие фармакодинамические свойства этих лекарств, эти результаты можно отнести также к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому пациентам с диабетической нефропатией нельзя одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Endpoints) было исследованием, в котором изучалась польза от добавления алискирена дополнительно к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II пациентам с сахарным диабетом 2 типа и хронической почечной болезнью, болезнью сердечно-сосудистой системы или обеими этими болезнями. Исследование было преждевременно прекращено из-за повышенного риска нежелательных результатов. В группе алискирена, по сравнению с группой плацебо, статистически чаще наблюдали сердечно-сосудистую смерть и случаи инсульта, и в группе алискирена, по сравнению с группой плацебо, чаще сообщали о нежелательных побочных действиях и серьезных побочных действиях, представляющих интерес (гиперкалиемии, артериальной гипотензии и нарушениях деятельности почек).

Педиатрическая популяция

В клиническом исследовании 115 детей с артериальной гипертензией в возрасте 6-16 лет, пациенты с весом менее 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг лизиноприла один раз в день, а пациенты с весом 50 кг и более получали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг лизиноприла один раз в день. Через 2 недели лизиноприл, принимавшийся один раз в день, снижал артериальное давление в дозозависимой манере с устойчивой антигипертензивной эффективностью, которая проявлялась в дозах выше 1,25 мг.

Данный эффект был подтвержден в фазе отмены, когда диастолическое артериальное давление поднялось примерно на 9 мм рт. ст. больше у пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, чем у пациентов, которые были рандомизированы в группы средних и высоких доз лизиноприла. Дозозависимый антигипертензивный эффект лизиноприла в нескольких демографических подгруппах был одинаковым: возраст, стадии Таннера, пол и раса.

Амлодипин

Амлодипин представляет собой блокатор медленных кальциевых каналов, является производным дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция) и ингибирует трансмембранный транспорт ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкомышечные клетки сосудов.

Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает стенокардию, полностью не определен, но амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку с помощью следующих двух путей:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), на преодоление которой затрачивается работа сердца. Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, эта разгрузка сердца уменьшает потребление миокардом энергии и потребность в кислороде.
- Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя дилатацию основных коронарных артерий и коронарных артериол, как в нормальных, так и ишемизированных зонах. Эта дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала).

У пациентов с артериальной гипертензией разовая суточная доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 часов как в положении лежа, так и стоя. Из-за медленного начала действия препарата, амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией разовая суточная доза амлодипина увеличивает общее время физической нагрузки, задерживает развитие приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм) во время ее выполнения, снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток нитроглицерина.

Прием амлодипина не связан с каким-либо неблагоприятным влиянием на метаболизм или изменениями уровня липидов в плазме и пригоден для использования у пациентов с астмой, диабетом или подагрой.

Сердечная недостаточность

Гемодинамические исследования и контролируемые клинические исследования с использованием пробы с физической нагрузкой показали, что амлодипин не вызывает ухудшения состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функционального класса по NYHA), об этом свидетельствовала степень толерантности к физической нагрузке, фракция выброса левого желудочка и клиническая симптоматика.

В плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE), в котором участвовали пациенты с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, получавшие дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, амлодипин не вызывал повышения риска летального исхода или суммарного риска летальности и осложнений, связанных с сердечной недостаточностью.

В дополнительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) без клинических или объективных признаков ИБС, постоянно получавших ингибиторы АПФ, дигиталис и диуретики, амлодипин не оказывал влияния на общую и сердечнососудистую смертность. У тех же пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением числа случаев отека легких.

Исследование антигипертензивного и гиполипидемического лечения в целях профилактики инфаркта миокарда (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT)

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием «Исследование антигипертензивного и гиполипидемического лечения в целях профилактики инфаркта миокарда» (ALLHAT) было проведено для сравнения действия более современных препаратов, таких как амлодипин в дозе 2,5-10 мг/день (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла в дозе 10-40 мг/день (ингибитор АПФ) в качестве препаратов первой линии с действием тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5- 25 мг/день для лечения легкой и умеренной артериальной гипертензии.

Всего было рандомизировано 33357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 55 лет и старше, которые наблюдались, в среднем, в течение 4,9 лет. У пациентов имелся, как минимум, один дополнительный фактор риска ИБС (ишемической болезни сердца), включая перенесенный инфаркт миокарда или инсульт (> 6 месяцев до включения в исследование); документально подтвержденное иное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза (всего 51,5%); сахарный диабет 2 типа (36,1%); Хс-ЛПВП <35 мг/дл (11,6%); гипертрофию левого желудочка, диагностированную на ЭКГ или при эхокардиографии (20,9%); курение (21,9%).

Основная конечная точка представляла собой составную комбинацию ИБС с летальным исходом или инфаркт миокарда, не приведший к летальному исходу. Значимой разницы по частоте основной конечной точки между терапией амлодипином и хлорталидоном не было: RR 0,98 95% ДИ [0,90-1,07] $p = 0,65$. Среди вторичных конечных точек в группе, получавшей амлодипин, сердечная недостаточность (компонент составной комбинации сердечно-сосудистой конечной точки) была значительно выше, чем в группе, получавшей хлорталидон (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Однако, значимой разницы в смертности по всем причинам между терапией амлодипином и хлорталидоном выявлено не было: RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Применение у детей (6 лет и старше)

В исследовании с участием 268 детей в возрасте от 6 до 17 лет, преимущественно страдающих вторичной артериальной гипертензией, было проведено сравнение амлодипина в дозах 2,5 мг и 5 мг и плацебо. Исследование продемонстрировало, что обе дозы препарата в значительно большей степени снижали систолическое артериальное давление по сравнению с плацебо. Разница между двумя дозами была статистически незначима.

Долгосрочное воздействие амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не изучалось.

Долгосрочное влияние терапии амлодипином в детстве на снижение сердечнососудистой заболеваемости и смертности во взрослом возрасте также не установлено.

5.2. Фармакокинетические свойства

Лизиноприл

Лизиноприл - перорально активный ингибитор АПФ, который не содержит сульфгидрила.

Абсорбция

После перорального приема лизиноприла максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 7 часов, хотя отмечается тенденция к небольшой задержке времени, необходимого для достижения максимальной концентрации в сыворотке крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании данных о выведении с мочой средняя степень абсорбции лизиноприла составляет приблизительно 25 %, вариабельность у разных пациентов составляет от 6 до 60 % в исследованном диапазоне дозы (от 5 до 80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность снижается примерно на 16 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за исключением циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента. Исследования на крысах указывают на то, что лизиноприл слабо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Элиминация

Лизиноприл не метаболизируется в организме человека и выводится с мочой практически в неизмененном виде. При приеме многократных доз эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 ч. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составлял примерно 50 мл/мин. При элиминации появляется пролонгированная конечная фаза, которая не влияет на аккумуляцию препарата. Эта конечная фаза, возможно, представляет собой насыщенное связывание с АПФ и не пропорциональна дозе.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла (примерно на 30 %), а также к увеличению экспозиции (примерно на 50 %) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие снижения клиренса.

Пациенты с нарушением функции почек

В случае нарушения функции почек уменьшается выведение лизиноприла через почки, но это является клинически важным лишь тогда, когда скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. При легком и умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение AUC увеличилось на 13 %, тогда как при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдалось увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл может быть выведен с помощью диализа. В течение 4 часов гемодиализа концентрации лизиноприла в плазме снижались в среднем на 60 % с диализным клиренсом 40-55 мл/мин.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют большую экспозицию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение значения AUC в среднем составляет 125 %), но, основываясь на количестве лизиноприла, определенному в моче, имеющееся уменьшение абсорбции составляет примерно 16% по сравнению со здоровыми добровольцами.

Педиатрическая популяция

Фармакокинетический профиль лизиноприла исследовали у 29 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией, со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м². После приема дозы от 0,1 до 0,2 мг/кг максимальная равновесная концентрация лизиноприла в плазме крови была достигнута в течение 6 часов, а степень всасывания, на основании данных о выведении с мочой, составляла приблизительно 28 %. Эти значения аналогичны значениям, полученным ранее у взрослых. Значения AUC и C_{max} у детей в этом исследовании сопоставимы с теми, которые были получены для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрации лизиноприла в плазме крови и значение AUC выше (увеличение составляет около 60 %) по сравнению с пациентами младшего возраста.

Амлодипин

Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, при этом максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-12 ч после приема. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80%. Объем распределения составляет около 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Биотрансформация и элиминация

Период полувыведения из плазмы крови составляет около 35-50 ч, что соответствует приему препарата один раз в сутки. Амлодипин биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов; 60 % метаболитов и 10 % неизмененного амлодипина выводятся с мочой.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению T_{1/2} и AUC приблизительно на 40-60%.

Применение у лиц пожилого возраста

Время достижения максимальных концентраций амлодипина в плазме крови не различается у пожилых и молодых людей. Клиренс амлодипина у пожилых пациентов имеет тенденцию к уменьшению, в результате чего увеличиваются AUC и период полувыведения. Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым величинам для данных возрастных групп пациентов.

Педиатрическая популяция

Исследование фармакокинетики проводилось с участием 74 детей и подростков в возрасте от 12 месяцев до 17 лет с артериальной гипертензией (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет, 28 пациентов от 13 до 17 лет). Пациенты получали амлодипин в дозах от 1,25 до 20 мг один или два раза в день. У детей в возрасте 6-12 лет и подростков в возрасте 13-17 лет кажущийся клиренс (CL/F) после перорального применения составлял 22,5 и 27,4 л/ч, соответственно, у мальчиков, и 16,4 и 21,3 л/ч, соответственно - у девочек. Наблюдалась большая межиндивидуальная вариабельность. Данные в отношении детей до 6 лет ограничены.

Комбинированный препарат с фиксированной дозой

Не описано фармакокинетических взаимодействий между действующими веществами препарата Скоприл Комбо. Фармакокинетические параметры (AUC, C_{max}, t_{max}, T_{1/2}) не отличались от таковых после введения действующих веществ по отдельности.

Прием пищи не влияет на всасывание действующих веществ препарата Скоприл Комбо в ЖКТ.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования комбинации лизиноприла и амлодипина не проводились.

Лизиноприл

Доклинические данные не показывают особой опасности лизиноприла для человека, основанной на традиционных исследованиях общей фармакологии, токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала.

Было показано, что ингибиторы АПФ как класс оказывают нежелательное воздействие на развитие плода на поздних стадиях, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям развития, особенно черепа. Сообщалось также о случаях фетотоксичности, задержки внутриутробного развития и открытого артериального протока. Упомянутые аномалии развития возникают отчасти вследствие прямого действия ингибиторов АПФ на ренин-ангиотензиновую систему плода, отчасти вследствие ишемии, возникающей вследствие ишемии вследствие материнской гипотензии и сниженного фетоплацентарного кровотока и снабжение плода кислородом/питательными веществами.

Амлодипин

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивности у крыс и мышей показали задержку срока родов, пролонгированную продолжительность родов и снижение выживаемости детенышей при применении в дозах, приблизительно в 50 раз превышающих максимально рекомендуемую дозу у человека на основе мг/кг.

Снижение фертильности

Воздействия на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы - в течение 64 дней до спаривания, самки - в течение 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сут (превышение в 8 раз* максимально рекомендуемой дозы у человека в 10 мг, на основе мг/м²). В другом исследовании на крысах, в котором крысы-самцы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека относительно мг/кг, было выявлено снижение уровня ФСГ и тестостерона в плазме

крови, а также снижение плотности семенной жидкости и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Онкогенез, мутагенез

У крыс и мышей, получавших дозы 0.5; 1.25 и 2.5 мг/кг/сут в течение 2 лет, проявлений канцерогенности выявлено не было. Максимальная доза (у мышей схожая с рекомендуемой клинической дозой, а у крыс вдвое* превышающая максимальную рекомендуемую клиническую дозу в 10 мг, на базе мг/м²) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенеза не выявили никаких действий как на генном, так и на хромосомном уровне.

*Исходя из массы тела 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция гидрофосфат

Маннит

Частично прежелатинизированный кукурузный крахмал

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте.

Препарат не требует особых температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Скоприл Комбо таблетки 10 мг/5 мг:

Таблетки упакованы в блистеры из ПВХ/ПВДХ/Ал. фольги.

Картонная коробка содержит 30 или 90 таблеток в блистерах и инструкцию по применению.

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/10 мг:

Таблетки упакованы в блистеры из ПВХ/ПВДХ/Ал. фольги.

Картонная коробка содержит 30 или 90 таблеток в блистерах и инструкцию по применению.

Скоприл Комбо таблетки 20 мг/5 мг:

Таблетки упакованы в блистеры из ПВХ/ПВДХ/Ал. фольги.

Картонная коробка содержит 30 или 90 таблеток в блистерах и инструкцию по применению.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или манипуляции с ним.

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12

1000 Скопье, Республика Северная Македония

тел.: + 389 2 310 40 00

E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Скоприл Комбо доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>