ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20

Склад:

діючі речовини: лерканідипін, еналаприл;

Леркамен® АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг, що еквівалентно лерканідипіну 9,44 мг, та еналаприлу малеату 10 мг, що еквівалентно еналаприлу 7,64 мг;

Леркамен® АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг, що еквівалентно лерканідипіну 9,44 мг, та еналаприлу малеату 20 мг, що еквівалентно еналаприлу 15,29 мг;

допоміжні речовини:

лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К30, натрію гідрокарбонат, магнію стеарат;

оболонка таблетки Леркамен® АПФ 10/10: Opadry 02F29056 (гіпромелоза 5 сР, титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол 6000);

оболонка таблетки Леркамен® АПФ 10/20: Opadry 02F22330 (гіпромелоза 5 сР, титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол 6000, алюмінієвий лак хінолінового жовтого (Е 104), заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Леркамен® АПФ 10/10: білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

Леркамен® АПФ 10/20: жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів: еналаприл та лерканідипін. Код АТХ С09В В02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Леркамен® АПФ – це комбінований лікарський засіб, що складається з лерканідипіну гідрохлориду (блокатора кальцієвих каналів) та еналаприлу малеату (інгібітору АПФ), двох антигіпертензивних засобів з комплементарним механізмом дії для контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією.

Еналаприл.

Еналаприлу малеат – це сіль малеїнової кислоти еналаприлу, яка є похідним двох амінокислот L-аланінової та L-пролінової. Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) – це пептидилдипептидаза, яка каталізує перетворення ангіотензину I у вазопресорний ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який інгібує АПФ. Пригнічення АПФ призводить до зменшення рівня ангіотензину II у плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі (внаслідок блокування механізму негативного оборотного зв'язку виділення реніну), та до зменшення секреції альдостерону.

Через те що АПФ ідентичний кіназі II, еналаприл може також пригнічувати розпад брадикініну, потужного вазодепресорного пептиду. Але дотепер роль цього механізму терапевтичної дії еналаприлу ще не з'ясована.

Незважаючи на те, що еналаприл знижує артеріальний тиск головним чином за рахунок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, він також ефективний у хворих з низьким рівнем реніну у плазмі крові.

У хворих на артеріальну гіпертензію застосування еналаприлу сприяє зниженню артеріального тиску в положенні лежачи та стоячи без суттєвого підвищення частоти серцевих скорочень.

У рідкісних випадках спостерігається симптоматична ортостатична артеріальна гіпотензія. У деяких хворих нормалізація артеріального тиску відбувається протягом кількох тижнів лікування. Раптове припинення застосування еналаприлу не призводить до різкого підвищення артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ виникає зазвичай протягом 2–4 годин після перорального застосування однієї дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної дії, як правило, спостерігається через 1 годину із максимальним зниженням артеріального тиску через 4–6 годин після застосування. Тривалість дії залежить від дози, але при дозах, що рекомендуються, антигіпертензивна та гемодинамічна дія триває не менше 24 годин.

Гемодинамічні дослідження за участю хворих на есенціальну гіпертензію довели, що зниження артеріального тиску пов'язується зі зниженням периферичного судинного опору та підвищенням хвилинного серцевого викиду; зміна частоти серцевих скорочень не спостерігалася або була незначною. Після застосування еналаприлу нирковий кровотік підвищується, тоді як швидкість клубочкової фільтрації залишається без змін. Ознак затримки натрію та води не спостерігається. Однак, у хворих із низькою

швидкістю клубочкової фільтрації до лікування, показники, як правило, підвищувалися.

У ході короткотривалих клінічних досліджень після застосування еналаприлу у хворих на цукровий діабет та без нього із захворюванням нирок спостерігалося зниження альбумінурії та екскреції із сечею IgG та загального білка сечі.

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних, рандомізованих, контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і в комбінації з Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом 2 типу, що супроводжується ознаками ураження органу-мішені. VA NEPHRON-D являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією.

Дані дослідження не виявили значимого сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на смертність від них, тоді як у порівнянні з монотерапією відмічався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. З огляду на схожість фармакодинамічних властивостей, дані результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Тому спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II не показано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) являло собою дослідження, проведене для виявлення позитивного ефекту від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинними захворюваннями або тих, хто має обидва захворювання. Дане дослідження було перервано раніше у зв’язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань і виникнення інсульту були частішими в групі, що приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо, та повідомлення про небажані явища і серйозні небажані явища (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) були частішими в групі, яка приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо.

Лерканідипін.

Лерканідипін – це антагоніст кальцію групи дигідропіридинів, що пригнічує трансмембранний приплив кальцію у серцевий та гладкий м’яз. Механізм антигіпертензивної дії базується на прямій релаксаційній дії на гладкий м’яз судини, що призводить до зниження загального периферичного опору. Незважаючи на короткий період напіввиведення лерканідипіну, він має пролонговану антигіпертензивну дію за рахунок високого коефіцієнта мембранного розподілу і позбавлений негативної інотропної дії завдяки його високій судинній селективності.

Через те що вазодилатація, спричинена лерканідипіном, розвивається поступово, гостра артеріальна гіпотензія з рефлекторною тахікардією спостерігається рідко у хворих на артеріальну гіпертензію.

Як і щодо інших асиметричних 1,4-дигідропіридинів, антигіпертензивна активність лерканідипіну головним чином обумовлена дією (S)-енантіомера.

Еналаприл/лерканідипін.

Поєднання цих речовин має адитивний антигіпертензивний ефект, зниження артеріального тиску відбувається більшою мірою, ніж при прийомі кожного з цих компонентів окремо.

Леркамен® АПФ 10/10.

В опорному (подвійному сліпому) додатковому клінічному дослідженні III фази, проведеному за участю 342 пацієнтів без клінічної відповіді на лерканідипін в дозі 10 мг (де вони визначалися, як пацієнти з діастолічним артеріальним тиском в положенні сидячи 95–114 мм рт. ст. і як пацієнти із систолічним артеріальним тиском в положенні сидячи 140–189 мм рт. ст.), через 12 тижнів подвійної сліпої терапії залишкове зниження систолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи при прийомі комбінації еналаприлу в дозі 10 мг і лерканідипіну у дозі 10 мг виявилося на 5,4 мм рт. ст. вищим, ніж при прийомі тільки лерканідипіну у дозі 10 мг (-7,7 мм рт. ст. у порівнянні з -2,3 мм рт. ст., $p < 0,001$). Крім того, залишкове зниження діастолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи виявилося на 2,8 мм рт. ст. вищим при прийомі комбінації, ніж при монотерапії (-7,1 мм рт. ст. у порівнянні з -4,3 мм рт. ст., $p < 0,001$). Частка пацієнтів з клінічною відповіддю була значно вищою при комбінованому лікуванні, ніж при монотерапії: 41 % в порівнянні з 24 % ($p < 0,001$) для систолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи і 35 % в порівнянні з 24 % ($p = 0,032$) для діастолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи. При прийомі комбінації препаратів у порівнянні з монотерапією значно частіше спостерігалася нормалізація систолічного (39 % у порівнянні з 22 %, $p < 0,001$) і діастолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи (29 % у порівнянні з 19 %, $p = 0,023$). При подальшому спостереженні у відкритій фазі цього дослідження можна було збільшити дозу еналаприлу до 20 мг у комбінації з 10 мг лерканідипіну, але за умови збереження показників артеріального тиску на рівні > 140/90 мм рт. ст.: доза була збільшена у 133 пацієнтів з 221, і після її збільшення діастолічний артеріальний тиск у положенні пацієнта сидячи нормалізувався ⅓ пацієнтів.

Леркамен® АПФ 10/20.

В опорному (подвійному сліпому) додатковому клінічному дослідженні III фази, проведеному за участю 327 пацієнтів без клінічної відповіді на еналаприл у дозі 20 мг (де вони визначалися, як пацієнти з діастолічним артеріальним тиском в положенні сидячи 95–114 мм рт. ст. і як пацієнти із систолічним артеріальним тиском в положенні сидячи 140–189 мм рт. ст.), залишкове зниження систолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи при прийомі комбінації еналаприлу в дозі 20 мг і лерканідипіну у дозі 10 мг виявилося значно вищим, ніж при монотерапії (-9,8 мм рт. ст. у порівнянні з -6,7 мм рт. ст., $p = 0,013$). Аналогічну різницю проявило і залишкове

зниження діастолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи (-9,2 мм рт. ст. у порівнянні з -7,5 мм рт. ст., p = 0,015). Частка пацієнтів з клінічною відповіддю не була значно більшою при комбінованому лікуванні, ніж при монотерапії: 53 % в порівнянні з 43 % (p = 0,076) для діастолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи і 41 % в порівнянні з 33 % (p = 0,116) для систолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи. У незначно більшого відсотка пацієнтів, які приймали комбінацію препаратів, спостерігалася нормалізація діастолічного (48 % у порівнянні з 37 %, p = 0,055) і систолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи (33 % у порівнянні з 28 %, p = 0,325) у порівнянні з монотерапією.

Фармакокінетика.

При одночасному застосуванні еналаприлу та лерканідипіну фармакокінетичної взаємодії не спостерігалося.

Еналаприл.

Абсорбція.

Після перорального застосування еналаприл швидко абсорбується і його максимальна концентрація у сироватці досягається протягом 1 години. З огляду на вміст еналаприлу у сечі, ступінь його всмоктування при пероральному застосуванні у вигляді еналаприлу малеату становить приблизно 60 %. На абсорбцію еналаприлу при пероральному застосуванні не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті.

Розподіл.

Після абсорбції перорально прийнятий еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується в еналаприлат – потужний інгібітор АПФ. Пік його концентрації у сироватці спостерігається приблизно через 4 години після перорального застосування еналаприлу малеату. Ефективний період напіввиведення еналаприлату після багаторазового прийому перорально еналаприла становить 11 годин. У осіб із нормальною функцією нирок рівноважна сироваткова концентрація еналаприлату була досягнута через 4 доби після початку лікування. При надграничних концентраціях, які були терапевтично значущими, відбувається зв’язування еналаприлату з білками плазми, що не перевищує 60 %.

Біотрансформація.

Окрім конверсії в еналаприлат, даних про значний метаболізм еналаприлу немає.

Елімінація.

Виведення еналаприлату в основному відбувається нирками. Основним компонентом сечі є еналаприлат (приблизно 40 % від застосованої дози) та незмінений еналаприл (приблизно 20 %).

Ниркова дисфункція.

Експозиція еналаприлу та еналаприлату підвищується у хворих з нирковою недостатністю. У хворих з легкою або помірною недостатністю (кліренс креатиніну 40–60 мл/хв) стабільний стан AUC еналаприлату був приблизно у 2 рази вищим, ніж у хворих з нормальною функцією нирок після застосування 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій

нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) рівень AUC підвищувався приблизно у 8 разів. Ефективний період напіввиведення еналаприлату після багаторазового застосування еналаприлу малеату подовжується при цьому рівні ниркової недостатності, а час досягнення рівноважного стану концентрації збільшується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Еналаприлат можна вивести із системного кровотоку за допомогою гемодіалізу. Кліренс діалізу становить 62 мл/хв.

Лактація.

Через 4–6 годин після прийому 20 мг препарату перорально пік концентрації еналаприлу в грудному молоці п’яти жінок в післяпологовий період в середньому становив 1,7 мкг/л (діапазон від 0,54 до 5,9 мкг/л). Середнє значення піків концентрації еналаприлату становило 1,7 мкг/л (діапазон від 1,2 до 2,3 мкг/л); піки концентрації виникали в різний час протягом 24 годин. Згідно з даними щодо рівня пікової концентрації в грудному молоці, вважається, що немовля, яке харчується тільки грудним молоком, отримує не більше 0,16 % препарату від дози матері, підібраною в розрахунку на кг маси. У жінки, яка приймала перорально по 10 мг еналаприлу на добу протягом 11 місяців, пік концентрації еналаприлу (2 мкг/л) спостерігався приблизно через 4 години після прийому дози, а пік концентрації еналаприлату (0,75 мкг/л) досягався приблизно через 9 годин після прийому дози. При цьому загальна добова кількість еналаприлу в грудному молоці становила 1,44 мкг/л, а еналаприлату 0,63 мкг/л відповідно. Через 4 години після прийому разової дози еналаприлу 5 мг однією пацієнткою і разової дози еналаприлу 10 мг двома пацієнтками рівень вмісту еналаприлату в грудному молоці знаходився нижче межі виявлення (< 0,2 мкг/л); рівні вмісту еналаприлу встановлені не були.

Лерканідипін.

Абсорбція.

Лерканідипін повністю абсорбується після перорального застосування, а максимальна концентрація у плазмі досягається приблизно через 1,5–3 години.

Два енантіомери лерканідипіну показали ідентичні профілі рівня у плазмі: час пікової концентрації ідентичний, а пікова концентрація у плазмі та AUC у середньому в 1,2 раза вищі для (S)-енантіомера. Елімінація напіврозпаду двох енантіомерів в основному однакова. *In vivo* взаємозамінність двох енантіомерів не спостерігається.

Внаслідок вираженого метаболізму первинного проходження абсолютна біодоступність прийнятого перорально лерканідипіну в умовах голодування становить приблизно 10 %. Однак біодоступність у здорових добровольців в умовах голодування знижується до ⅓ від вищезазначеного значення.

Доступність перорально прийнятого лерканідипіну підвищується у 4 рази за умови його застосування через 2 години після вживання їжі з високим вмістом жиру. Відповідно, препарат слід приймати до вживання їжі.

Розподіл.

Розподіл із плазми у тканини та органи є швидким та екстенсивним.

Ступінь зв’язування з білками плазми лерканідипіну перевищує 98 %. Через те що рівень білка у хворих із тяжкою нирковою або печінковою дисфункцією знижений, вміст вільних фракцій лерканідипіну може бути вищим.

Біотрансформація.

Лерканідипін екстенсивно метаболізується ферментом CYP3A4; ніяких споріднених сполук у сечі або фекаліях не виявляється. Він перетворюється головним чином у неактивні метаболіти і приблизно 50 % дози виводиться із сечею.

Експерименти *in vitro* з людськими мікросомами печінки довели, що лерканідипін незначно пригнічує два ферменти – CYP3A4 та CYP2D6 – при концентраціях, у 160 і 40 разів вищих, ніж його пікові концентрації у плазмі, які досягаються після застосування дози 20 мг.

Крім цього, вивчення взаємодії у людей показало, що лерканідипін не модифікує рівень мідазоламу (типового субстрату CYP3A4) у плазмі або метопрололу (типового субстрату CYP2D6). Таким чином, при застосуванні лерканідипіну у терапевтичних дозах біотрансформації препаратів, що метаболізуються CYP3A4 або CYP2D6, очікувати не слід.

Елімінація.

Елімінація відбувається головним чином через біотрансформацію. Середній термінальний період напіввиведення становить 8–10 годин; через високу спорідненість з ліпідними мембранами терапевтична активність подовжується до 24 годин. Після повторного застосування кумуляції не спостерігалося.

Лінійність/нелінійність.

Рівень лерканідипіну у плазмі після перорального застосування не прямо пропорційний дозі (нелінійна кінетика). Після застосування 10, 20 або 40 мг пікові концентрації у плазмі крові, які спостерігалися, були у співвідношенні 1:3:8, а площі під фармакокінетичною кривою «час-концентрація» у плазмі – у співвідношенні 1:4:18, що передбачає прогресивну насиченість метаболізму при першому проходженні. Відповідно, доступність підвищується зі збільшенням дози.

Додаткова інформація про спеціальні популяції.

Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у хворих літнього віку та у хворих з легкою і помірною дисфункцією нирок або печінки подібна до такої, що спостерігається у загальній популяції хворих. У хворих з тяжкою дисфункцією нирок або у хворих, яким проводять сеанси діалізу, концентрації препарату були вищими (приблизно 70 %). У хворих з помірним або тяжким ураженням печінки системна біодоступність лерканідипіну, вірогідно, збільшується, оскільки зазвичай препарат екстенсивно метаболізується у печінці.

Доклінічні дані з безпеки.

Комбінація еналаприлу та лерканідипіну.

Можлива токсичність комбінованого препарату еналаприлу та лерканідипіну була вивчена на щурах: препарат вводився перорально протягом 3 місяців, було проведено два тести на генотоксичність. Токсикологічний профіль комбінованого препарату не відрізнявся від профілів двох його компонентів у разі їх застосування окремо.

Відповідні дані існують окремо для двох компонентів – еналаприлу та лерканідипіну.

Еналаприл.

Доклінічні дані, отримані в традиційних дослідженнях з фармакології безпеки, токсичності багаторазових доз, генотоксичності і канцерогенної дії, не виявляють будь-якої особливої небезпеки для людини.

Дані досліджень репродуктивної токсичності дають змогу припустити, що еналаприл не впливає на фертильність і функціонування репродуктивної системи у щурів і не чинить тератогенної дії. У ході дослідження препарат вводили самкам щурів до спаровування і протягом вагітності, під час лактації була відмічена підвищена смертність потомства. Як виявилось, препарат проникає крізь плаценту і виводиться з молоком. Було показано, що препарати класу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту мають побічний вплив на пізній розвиток плода, що може призводити до смерті, вроджених патологій черепа. Крім того, повідомлялося про фетотоксичність, уповільнення внутрішньоутробного розвитку та незрощення артеріальної протоки. Ці порушення розвитку частково можна пояснити прямим впливом інгібіторів АПФ на ренін-ангіотензинову систему плода, частково – ішемією, пов’язаною з артеріальною гіпотензією матері, а також зниженням плодо-плацентарного кровотоку і зменшенням надходження до плода кисню і поживних речовин.

Лерканідипін.

Дані, отримані в ході доклінічних стандартних фармакологічних досліджень з безпеки, досліджень з токсичності багаторазових доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу, а також репродуктивної токсичності, вказують на відсутність особливої небезпеки препарату для людини.

Значні ефекти, які спостерігалися в тривалих дослідженнях на щурах і собаках, прямо або побічно були пов’язані з відомим впливом високих доз антагоністів кальцію, тобто були наслідком надмірно високої фармакодинамічної активності.

Лікування лерканідипіном не впливало на фертильність і загальне функціонування репродуктивної системи у щурів, проте введення високих доз призводило до загибелі потомства в перед- і постімплантаційний період, а також до уповільнення внутрішньоутробного розвитку. У дослідженнях на щурах і кролях тератогенного впливу лерканідипіну виявлено не було, однак тератогенність інших препаратів дигідропіридинового ряду в дослідженнях на тваринах була виявлена. Застосування високих доз лерканідипіну (12 мг/кг/добу) під час пологів може призводити до дистоції.

Процес розподілу лерканідипіну та/або його метаболітів в організмі вагітних тварин та їх проникнення у молоко не вивчалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Леркамен® АПФ 10/10:

лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії лерканідипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг. Починати лікування артеріальної гіпертензії відразу комбінованим препаратом Леркамен® АПФ 10/10 не слід.

Леркамен® АПФ 10/20:

лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг. Починати лікування артеріальної гіпертензії відразу комбінованим препаратом Леркамен® АПФ 10/20 не слід.

Протипоказання.

− Гіперчутливість до будь-якого інгібітора АПФ або блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, а також до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

− Наявність в анамнезі ангіонабряку в результаті попереднього лікування інгібітором АПФ.

− Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.

− Вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

− Обструкція відтоку крові з лівого шлуночка.

− Застійна серцева недостатність, з приводу якої не проводилося лікування.

− Нестабільна стенокардія або протягом одного місяця після перенесеного інфаркту міокарда.

− Тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв), в тому числі у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

− Тяжка печінкова недостатність.

− Супутнє застосування із:

− потужними інгібіторами CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

− циклоспорином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

− грейпфрутом або грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

− Одночасне застосування у комбінації з терапією сакубітрилом/валсартаном. Не слід розпочинати застосовувати еналаприл раніше ніж через 36 годин після останнього прийому сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

− Одночасне застосування препарату Леркамен® АПФ і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антигіпертензивна дія препарату Леркамен® АПФ може бути підсилена іншими лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск, такими як діуретичні засоби, β-блокаторами, α-блокаторами та іншими речовинами.

Крім цього, спостерігаються нижченаведені взаємодії з кожною із діючих речовин цього лікарського засобу.

Еналаприлу малеат.

Препарати, які підвищують ризик виникнення ангіонабряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано, оскільки це підвищує ризик виникнення ангіонабряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може призвести до ризику розвитку ангіонабряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Дані клінічних досліджень показують, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що пов’язана із одночасним застосуванням інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, призводить до підвищення частоти небажаних явищ, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність), в порівнянні з використанням одного засобу, який діє на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Калійзберігаючі діуретичні засоби, добавки з калієм або сольові замінники, що містять калій.

Зазвичай рівні калію залишаються у межах норми, але у деяких пацієнтів, які отримують еналаприл, може спостерігатися гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретичні засоби (наприклад спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), добавки, що містять калій, або речовини, що містять солі калію, можуть призвести до значного підвищення концентрації калію у сироватці. Слід бути обережним при одночасному застосуванні еналаприлу з іншими препаратами, що підвищують вміст калію в сироватці крові, такими як триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, зокрема як амілорид. Тому комбінація еналаприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо такі препарати супутньо призначають при доведеній гіпокаліємії, то їх потрібно застосовувати з обережністю та під частим контролем вмісту калію у сироватці (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та циклоспорину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендовано контролювати рівень калію в сироватці крові.

Гепарин.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та гепарину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендовано контролювати рівень калію в сироватці крові.

Діуретичні засоби (тіазидні та петльові діуретичні засоби).

Попереднє лікування високими дозами діуретичних засобів може спричинити зниження об'єму циркулюючої крові та ризик артеріальної гіпотензії на початку застосування еналаприлу (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом відміни діуретичних засобів, збільшення вживання солі або рідини або застосуванням низької початкової дози еналаприлу.

Інші антигіпертензивні засоби.

Супутнє застосування цих засобів може призвести до посилення гіпотензивної дії еналаприлу. Супутнє застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими судинорозширювальними засобами може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

Літій.

Під час супутнього застосування літію з інгібіторами АПФ спостерігалося оборотне підвищення концентрації літію у сироватці та посилення його токсичних ефектів. Супутнє застосування діуретичних засобів групи тіазидів може збільшувати концентрацію рівнів літію і, відповідно, посилювати токсичні ефекти літію при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ. Тому застосування еналаприлу з препаратами літію не рекомендується, але якщо їх одночасне застосування необхідне, то потрібний ретельний моніторинг рівнів літію у сироватці (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти/антипсихотики/анестетики/наркотичні засоби.

При супутньому застосуванні деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів і антипсихотиків з інгібіторами АПФ можливе додаткове зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), можуть знижувати ефективність діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому антигіпертензивна дія антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути знижена при одночасному застосуванні із НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Спільне застосування НПЗП (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2) і антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ супроводжується адитивним ефектом у вигляді підвищення концентрації калію в сироватці і може призводити до погіршення функції нирок. Як правило, дані ефекти оборотні. У рідкісних випадках може розвиватися гостра ниркова недостатність,

особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або зневоднених пацієнтів, включаючи тих, хто отримує терапію діуретиками). Тому спільний прийом цих препаратів слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. Як після початку спільної терапії, так і згодом функцію нирок слід періодично контролювати.

Препарати золота.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, у тому числі еналаприлу, з препаратами золота, призначеними для ін'єкційного введення (натрію ауротіомалат), були повідомлення про виникнення рідкісних нітритоподібних реакцій, що супроводжуються такими симптомами, як припливи до обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія.

Симпатоміметики.

Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні засоби.

Проведені епідеміологічні дослідження дали змогу припустити, що застосування інгібіторів АПФ одночасно з антидіабетичними засобами (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) може спричинити зниження рівня глюкози у крові з ризиком виникнення гіпоглікемії. Найбільш вірогідно даний феномен виникає у перші тижні сумісного лікування та у хворих із порушеннями функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Алкоголь.

Алкоголь посилює гіпотензивну дію інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики і β-блокатори.

Одночасне застосування еналаприлу з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками і β-блокаторами небезпеки не становить.

Лерканідипін.

Одночасне застосування протипоказано.

Інгібітори CYP3A4.

Відомо, що лерканідипін метаболізується ферментом CYP3A4 і тому одночасно призначені інгібітори CYP3A4 можуть впливати на метаболізм та екскрецію лерканідипіну.

В рамках дослідження взаємодії з кетоконазолом, потужним інгібітором CYP3A4, було відзначено значне зростання рівнів плазмових концентрацій лерканідипіну (15-кратне збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) і 8-кратне зростання C_{max} еутомера S-лерканідипіну).

Комбіноване застосування лерканідипіну і потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру, еритроміцину, тролеандоміцину, кларитроміцину) протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Циклоспорин.

Після спільного застосування спостерігалося збільшення концентрацій обох препаратів, лерканідипіну та циклоспорину, в плазмі. Дослідження за участю молодих здорових добровольців показало, що при введенні циклоспорину через 3 години після прийому лерканідипіну рівень лерканідипіну у плазмі не змінюється, однак AUC циклоспорину збільшується на 27 %. При одночасному застосуванні лерканідипіну та циклоспорину спостерігалося 3-кратне зростання рівня лерканідипіну у плазмі і збільшення AUC циклоспорину на 21 %.

Циклоспорин і лерканідипін не слід застосовувати разом (див. розділ «Особливості застосування»).

Грейпфрут або сік грейпфрута.

Як і в інших дигідропіридинів, метаболізм лерканідипіну уповільнюється під впливом грейпфрута або соку грейпфрута з подальшим підвищенням системної доступності лерканідипіну та посиленням гіпотензивної дії.

Лерканідипін не слід приймати разом з грейпфрутом або соком грейпфрута (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування не рекомендовано.

Індуктори CYP3A4.

Потрібно бути обережним при одночасному застосуванні лерканідипіну з індукторами CYP3A4, такими як протисудомні засоби (наприклад фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін) та рифампіцин, через те що антигіпертензивна дія лерканідипіну може бути знижена та необхідно частіше, ніж зазвичай, контролювати рівень артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь.

Слід утримуватися від вживання алкоголю у зв’язку з тим, що він здатний підсилювати вазодилатуючий ефект антигіпертензивних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Заходи з безпеки, включно з коригуванням дози.

Субстрати CYP3A4.

Потрібно бути обережним при одночасному призначенні лерканідипіну з іншими субстратами CYP3A4, такими як терфенадин, астемізол, антиаритмічні засоби III класу (наприклад аміодарон, хінідин, соталол).

Мідазолам.

У добровольців літнього віку супутнє пероральне застосування мідазоламу в дозі 20 мг посилювало всмоктування лерканідипіну (приблизно на 40 %), але знижувало швидкість його всмоктування (t_{max} збільшився з 1,75 до 3 годин). Концентрація мідазоламу не змінювалася.

Метопролол.

Одночасне застосування лерканідипіну та метопрололу (β-блокатор, що виводиться з організму

переважно через печінку) не виявило зміни біодоступності метопрололу, тоді як біодоступність лерканідипіну знижувалася на 50 %. Цей ефект може бути наслідком зниження кровотоку у печінці, спричиненого β-блокаторами, і, відповідно, це може відбуватися і з іншими препаратами цього класу. Тому лерканідипін можна безпечно застосовувати супутньо із блокаторами β-адренорецепторів, але може бути потрібне коригування дози.

Дигоксин.

Одночасне застосування 20 мг лерканідипіну у хворих, які постійно приймали β-метилдигоксин, не виявило ніякої фармакокінетичної взаємодії. Однак спостерігалося підвищення C_{max} (середнього максимального значення) дигоксину на 33 %, тоді як не відбувалося значущих змін ні AUC (площа під кривою), ні ниркового кліренсу. Хворі, які одночасно застосовують лерканідипін та дигоксин, повинні перебувати під суворим контролем щодо можливої появи клінічних ознак інтоксикації дигоксином.

Одночасне застосування з іншими препаратами.

Флуоксетин.

Дослідження взаємодії лерканідипіну із флуоксетином як інгібітором CYP2D6 та CYP3A4, яке проводилося за участю здорових добровольців віком 65±7 років (середнє значення ± стандартне відхилення), не виявило клінічно значущої модифікації фармакокінетики лерканідипіну.

Циметидин.

Одночасне застосування циметидину у дозі 800 мг на добу не спричиняє суттєвих змін рівня лерканідипіну у плазмі, але потрібна обережність при застосуванні значно більших доз циметидину, через те що біодоступність, а отже і гіпотензивна дія лерканідипіну можуть підвищуватися.

Симвастатин.

Коли лерканідипін у дозі 20 мг повторно одночасно застосовували з 40 мг симвастатину, AUC лерканідипіну змінювалася незначно, тоді як AUC симвастатину підвищувалася до 56 % і AUC його основного метаболіту, β-гідроксикислоти, – до 28 %. Малоймовірно, що такі зміни є клінічно значущими. Не очікується взаємодії, якщо лерканідипін приймати вранці, а симвастатин – ввечері, як це показано для препаратів цієї групи.

Варфарин.

Одночасне застосування лерканідипіну у дозі 20 мг натще здоровим добровольцям не змінювало фармакокінетики варфарину.

Діуретики та інгібітори АПФ.

Лерканідипін можна безпечно застосовувати разом з діуретиками та інгібіторами АПФ.

Інші препарати, що впливають на артеріальний тиск.

Як і при застосуванні інших гіпотензивних лікарських засобів, посилення гіпотензивної дії може спостерігатися при сумісному застосуванні лерканідипіну з іншими лікарськими засобами, що впливають на артеріальний тиск, такими як альфа-блокатори, що застосовують

для лікування симптомів з боку сечових шляхів, з трициклічними антидепресантами, нейролептиками. З іншого боку, ослаблення гіпотензивної дії може спостерігатися при одночасному застосуванні з кортикостероїдами.

Діти.

Дослідження взаємодій проводилися тільки за участю дорослих.

Особливості застосування.

Симптоматична артеріальна гіпотензія.

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. При лікуванні еналаприлом пацієнтів з артеріальною гіпертензією ризик симптоматичної гіпотензії зростає, якщо порушений водно-електролітний баланс і відбувається втрата рідини, наприклад, після лікування діуретиками, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї або блювання (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів з серцевою недостатністю (з супутньою нирковою недостатністю або без такої) спостерігалася симптоматична гіпотензія. Вона частіше виникає у пацієнтів з серцевою недостатністю більш тяжкого ступеня, що пов’язано із застосуванням високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємією або порушенням функції нирок. Лікування таких пацієнтів слід починати під медичним спостереженням, а також слід продовжувати це спостереження при зміні дози еналаприлу та/або діуретика. Ці ж рекомендації застосовні до пацієнтів з ішемічною хворобою серця або з цереброваскулярною патологією, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу.

У разі артеріальної гіпотензії пацієнта слід перевести в положення лежачи на спині і у разі потреби, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Оборотна гіпотензивна дія не є протипоказанням до подальшого застосування препарату, яке може бути продовжено після того, як артеріальний тиск підвищиться після поповнення об’єму.

У деяких пацієнтів з серцевою недостатністю і нормальним або низьким артеріальним тиском еналаприл може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску. Даний ефект є очікуваним і зазвичай не є причиною припинення терапії. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, то може виникнути необхідність зменшення дози та/або відміни діуретика та/або еналаприлу.

Синдром слабкості синусового вузла.

Лерканідипін необхідно з обережністю призначати хворим з синдромом слабкості синусового вузла, якщо штучний водій ритму не імплантований.

Порушення функції лівого шлуночка.

Незважаючи на те, що гемодинамічно контрольовані дослідження не виявили жодних порушень функції шлуночків, потрібно з обережністю застосовувати хворим із порушенням функції лівого шлуночка.

Ішемічна хвороба серця.

Передбачається, що застосування деяких препаратів дигідропіридинового ряду короткої дії може асоціюватися з підвищеним серцево-судинним ризиком у хворих на ішемічну хворобу серця. Хоча лерканідипін – препарат тривалої дії, потрібно бути обережним, застосовуючи його таким пацієнтам.

У рідкісних випадках застосування деяких препаратів дигідропіридинового ряду може спричинити прекардіальний біль або стенокардію. Дуже рідко у хворих із наявними нападами стенокардії може збільшуватися їх частота, тривалість та тяжкість. Можливі окремі випадки інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування при порушенні функції нирок.

Особлива обережність потрібна при застосуванні еналаприлу хворим з легким або помірним порушенням функції нирок. Частиною рутинного спостереження за такими пацієнтами, є плановий контроль рівня калію та креатиніну у сироватці. Повідомлення про ниркову недостатність, обумовлену застосуванням еналаприлу, стосувалися головним чином хворих з тяжкою серцевою недостатністю або з основним захворюванням нирок, у тому числі зі стенозом ниркових артерій. У разі своєчасного діагностування та відповідного лікування ниркова недостатність, спричинена дією еналаприлу, має оборотний характер. У деяких хворих з артеріальною гіпертензією без попереднього захворювання нирок комбіноване застосування еналаприлу та діуретичного засобу може спричинити підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Може бути необхідним зменшення дози еналаприлу та/або відміна діуретичного засобу. У таких випадках слід враховувати наявність стенозу ниркової артерії (див. розділ «Особливості застосування. Реноваскулярна артеріальна гіпертензія»).

Реноваскулярна артеріальна гіпертензія.

Застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. У цьому випадку порушення функції нирок може супроводжуватися лише незначними змінами концентрації креатиніну в сироватці. Лікування таких хворих потрібно розпочинати під безпосереднім медичним контролем із застосуванням низьких доз та обережною зміною дози, а функцію нирок потрібно контролювати.

Трансплантація нирок.

Досвіду застосування лерканідипіну та еналаприлу хворим, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, немає. Тому таким пацієнтам застосовувати Леркамен® АПФ не рекомендується.

Печінкова недостатність.

Антигіпертензивний ефект лерканідипіну може посилитися у хворих з порушенням функції печінки. Зрідка при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих спостерігається синдром, який розпочинається холестатичною жовтяницею або гепатитом, що швидко прогресує до раптового розвитку некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому незрозумілий. Хворі, у яких розвинулася жовтяниця або помітно підвищився рівень печінкових ферментів при застосуванні інгібіторів АПФ, повинні припинити їх прийом, і таким пацієнтам потрібно призначити відповідне лікування.

Перитонеальний діаліз.

Прийом лерканідипіну був асоційований з помутнінням діалізату у пацієнтів, які перебувають

на перитонеальному діалізі. Помутніння обумовлено підвищеною концентрацією тригліцеридів у діалізаті, що зливається. Хоча механізм розвитку цього явища не з'ясований, помутніння зникає незабаром після відміни лерканідипіну. Слід врахувати цю особливість, оскільки помутніння діалізату може бути помилково прийнято за інфекційний перитоніт, а це може призвести до непотрібної госпіталізації і призначення емпіричної антибіотикотерапії.

Нейтропенія/агранулоцитоз.

У хворих, які застосовують інгібітори АПФ, повідомлялося про розвиток нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. Нейтропенія виявляється у рідкісних випадках у хворих з нормальною нирковою функцією та без особливих факторів ризику. Еналаприл слід з особливою обережністю застосовувати хворим із судинним колагенозом, при лікуванні імунодепресивними засобами, алопуринолом, прокаїнамідом або при наявності декількох цих факторів ризику, особливо при попередньому порушенні функції нирок. У деяких пацієнтів розвивалися тяжкі інфекційні процеси, які не піддавалися антибіотикотерапії. При застосуванні еналаприлу у таких хворих рекомендується регулярно контролювати лейкоцитарну формулу, а хворих потрібно проінструктувати стосовно необхідності повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

При лікуванні інгібіторами АПФ, зокрема еналаприлом, повідомлялося про розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Такий набряк може розвинутися в будь-який момент протягом лікування. У цьому випадку слід негайно припинити прийом еналаприлу; пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом до повного зникнення всіх симптомів. Навіть якщо набряк вражає тільки язик, без супутньої дихальної недостатності, необхідне тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними засобами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

У рідкісних випадках повідомлялося про смерть пацієнта у зв'язку з ангіонабряком гортані або язика. При набряку язика, голосової щілини або гортані відмічається підвищений ризик обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які перенесли операцію на дихальних шляхах.

Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань і може викликати обструкцію дихальних шляхів, слід негайно проводити належне лікування, яке може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3 мл – 0,5 мл) і/або заходи щодо забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси відзначені більш часті випадки ангіонабряку порівняно з іншими пацієнтами, які отримували інгібітори АПФ.

Пацієнти з ангіонабряком іншої етіології в анамнезі при призначенні інгібіторів АПФ належать до групи підвищеного ризику щодо даного ускладнення (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик виникнення ангіонабряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном не слід розпочинати раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози еналаприлу. Терапію еналаприлом не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасний прийом інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад,

сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може підвищувати ризик розвитку ангіонабряку (наприклад набряк дихальних шляхів або язика з респіраторним порушенням або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно дотримуватись обережності на початковому етапі прийому рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії, спрямованої проти отрути перетинчастокрилих.

Анафілактоїдні реакції, що загрожують життю, рідко виникають під час застосування інгібіторів АПФ та одночасного проведення десенсибілізуючої терапії проти отрути перетинчастокрилих. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасової відміни прийому інгібітору АПФ до початку десенсибілізуючої терапії.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Анафілактоїдні реакції, що загрожують життю, рідко виникають під час застосування інгібіторів АПФ та одночасного проведення аферезу ЛПНЩ з декстрану сульфатом. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасової відміни прийому інгібітору АПФ перед кожною процедурою аферезу.

Гіпоглікемія.

У пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують пероральні антидіабетичні препарати або інсулін, на початку лікування інгібіторами АПФ необхідний ретельний контроль гіпоглікемії, особливо в перший місяць комбінованої терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кашель.

Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Звичайно кашель має непродуктивний характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

Оперативні втручання/анестезія.

Під час великих хірургічних операцій або при анестезії із застосуванням засобів, які спричинюють артеріальну гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому виникає артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цими механізмами взаємодії, вона може бути відкорегована шляхом збільшення об’єму рідини.

Калій сироватки крові.

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у

пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають калієві добавки (включаючи сольові замінники), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) та особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, та контролювати рівень калію у сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літій.

Комбінація літію та еналаприлу зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Існують свідчення, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС на тлі спільного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія з подвійною блокадою є абсолютно необхідною, то її слід проводити тільки під наглядом фахівця, а також на тлі ретельного спостереження за функцією нирок, вмістом електролітів і артеріальним тиском.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II не показано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Індуктори CYP3A4.

Індуктори CYP3A4, такі як протисудомні засоби (наприклад фенітоїн, карбамазепін) і рифампіцин, можуть знижувати рівень лерканідипіну у сироватці крові, і тому ефективність дії лерканідипіну може виявитися нижче очікуваної (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Етнічні відмінності.

Як і у разі застосування інших інгібіторів АПФ, у пацієнтів негроїдної раси антигіпертензивний ефект еналаприлу може бути менш виражений, ніж у пацієнтів інших рас, можливо, через більшу розповсюдженість низького рівня реніну в осіб даної раси.

Вагітність.

Лікарський засіб протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у період вагітності.

Лактація.

Леркамен® АПФ не рекомендований до застосування під час лактації (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Діти.

Безпека та ефективність даного комбінованого препарату для дітей під час контрольованих досліджень не доведені.

Алкоголь.

Слід уникати вживання алкоголю через те, що він може призвести до посилення судинорозширювальної антигіпертензивної дії лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лактоза.

Цей лікарський засіб містить лактозу. Хворим зі спадковою непереносимістю галактози, із дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати Леркамен® АПФ.

Натрій.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Еналаприл.

Застосування інгібіторів АПФ (еналаприл) не рекомендовано під час першого триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування інгібіторів АПФ (еналаприл) протипоказано під час другого та третього триместрів вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенної дії, пов’язаної із застосуванням інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності, не дають змоги зробити будь-яких певних висновків; однак незначне підвищення ризику не може бути виключене. Пацієнткам, які планують вагітність, слід замінити терапію інгібіторами АПФ на терапію альтернативними антигіпертензивними засобами, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності, крім випадків, коли терапія інгібіторами АПФ вважається необхідною. Коли діагностується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і у разі необхідності, розпочати терапію альтернативними засобами.

Застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрі вагітності призводить у людини до ефектів фетотоксичності (погіршення ниркової функції, олігогідрамніону, уповільнення окостеніння кісток черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія) (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). У матері можливий розвиток олігогідрамніону, імовірно, як прояв зниженої ниркової функції плода; що може призвести до контрактур кінцівок, краніоцефальних

деформацій та гіпоплазії легень. У разі застосування інгібітора АПФ з другого триместру вагітності слід проводити ультразвукове дослідження пацієнток для перевірки функції нирок та стану кісток черепа. Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, необхідно спостерігати щодо артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лерканідипін.

Відсутні дані щодо застосування лерканідипіну вагітним жінкам. У дослідженнях на тваринах тератогенних ефектів (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки») виявлено не було, однак ці ефекти проявлялися під впливом інших дигідропіридинових сполук.

Прийом лерканідипіну не рекомендований вагітним або жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективну контрацепцію (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінація еналаприлу та лерканідипіну.

Даних щодо застосування еналаприлу малеату/лерканідипіну гідрохлориду вагітним недостатньо або немає. Дослідження на тваринах є недостатніми для висновків щодо репродуктивної токсичності (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Відповідно до вищезазначеного, прийом препарату Леркамен® АПФ протипоказаний вагітним і жінкам, які планують вагітність. Коли діагностується вагітність, лікування даним лікарським засобом слід негайно припинити і у разі необхідності, розпочати терапію альтернативними засобами.

Годування груддю.

Еналаприл.

Деякі фармакокінетичні дані показують дуже низькі концентрації еналаприлу у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча незначні концентрації інгібіторів АПФ не мають клінічного значення, через гіпотетичний ризик виникнення побічних реакцій у немовлят (вплив на серцево-судинну систему та функцію нирок), а також у зв’язку з недостатністю досвіду клінічного застосування, проводити лікування еналаприлом пацієнток, які годують груддю недоношених або дітей перших тижнів життя, не рекомендується. При грудному вигодовуванні немовляти в більш старшому віці прийом препарату Леркамен® АПФ матір’ю допускається тільки у випадку крайньої необхідності і при умові медичного спостереження за немовлям щодо виникнення побічних реакцій.

Лерканідипін.

Дані про виділення лерканідипіну/метаболітів з грудним молоком відсутні. Ризик для новонароджених/немовлят не виключений. Лерканідипін не слід застосовувати у період годування груддю.

Комбінація еналаприлу та лерканідипіну.

Відповідно до вищесказаного, Леркамен® АПФ не рекомендується до застосування під час годування груддю.

Фертильність.

Клінічні дані щодо лерканідипіну відсутні. Повідомлялося про випадки, коли у деяких пацієнтів, що приймають блокатори кальцієвих каналів, виникали оборотні біохімічні зміни в голівці сперматозоїда, здатні негативно впливати на процес запліднення. При повторних невдалих спробах екстракорпорального запліднення, а також за відсутності інших пояснень слід допускати можливість того, що причиною цих невдач могло бути застосування блокаторів кальцієвих каналів.

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

Леркамен® АПФ має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. Проте слід бути обережним, оскільки можуть виникати запаморочення, астенія, втомлюваність, а в рідкісних випадках – сонливість (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Леркамен® АПФ 10/10.

Якщо артеріальний тиск хворого контролюється недостатньо при монотерапії лерканідипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг, то лікування можна продовжити, застосовуючи дозу лерканідипіну гідрохлориду 20 мг, або можна застосувати комбінований лікарський засіб Леркамен® АПФ 10/10.

Рекомендовано індивідуальний підбір дози з урахуванням компонентів препарату. В прийнятних з клінічної точки зору випадках можлива пряма заміна монотерапії на комбінований препарат з фіксованими дозами компонентів.

Леркамен® АПФ 10/20.

Якщо артеріальний тиск хворого контролюється недостатньо при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг, то лікування можна продовжити, застосовуючи більш високі дози еналаприлу малеату, або можна застосувати комбінований лікарський засіб Леркамен® АПФ 10/20.

Рекомендується індивідуальний підбір дози з урахуванням компонентів препарату. В прийнятних з клінічної точки зору випадках можлива пряма заміна монотерапії на комбінований препарат з фіксованими дозами компонентів.

Дозування.

Рекомендована доза – одна таблетка один раз на день як мінімум за 15 хвилин до їди.

Хворі літнього віку.

Доза залежить від стану нирок пацієнта (див. розділ «Хворі з порушенням функції нирок»).

Хворі з порушенням функції нирок.

Леркамен® АПФ протипоказаний хворим з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або хворим, яким проводять гемодіаліз (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Слід бути обережним при застосуванні препарату хворим з легким або помірним порушенням функції нирок.

Хворі з порушенням функції печінки.

Леркамен® АПФ протипоказаний хворим з тяжким порушенням функції печінки. Слід бути обережним при застосуванні препарату хворим з легким або помірним порушенням функції печінки.

Спосіб застосування.

Запобіжні заходи при прийомі даного лікарського препарату або поводженні з ним:

- препарат переважно слід приймати вранці, щонайменше за 15 хвилин до сніданку;

- даний препарат не слід приймати з грейпфрутовим соком (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Протипоказання»).

Діти.

Застосування препарату Леркамен® АПФ дітям для лікування артеріальної гіпертензії не показано.

Передозування.

В рамках післяреєстраційного досвіду повідомляли про декілька випадків навмисного передозування, які потребували госпіталізації, пов'язаних із прийомом еналаприлу/лерканідипіну в дозах від 100 до 1000 мг кожної речовини. Симптоми, про які повідомляли (зниження систолічного тиску, брадикардія, занепокоєння, сонливість і біль у боці), могли бути наслідком супутнього застосування інших лікарських препаратів у високих дозах (наприклад β-блокаторів).

Симптоми передозування еналаприлу та лерканідипіну окремо.

Найбільш явні ознаки передозування еналаприлу, про які повідомлялося дотепер, – це значна артеріальна гіпотензія (яка починається приблизно через шість годин після прийому таблеток) та супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи і ступором. При передозуванні інгібіторами АПФ можуть розвиватися такі симптоми: гостра судинна недостатність, електролітні порушення, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, серцебиття, брадикардія, запаморочення, тривожність і кашель. Після прийому 300 мг і 440 мг еналаприлу рівень еналаприлату в сироватці крові був вищим відповідно в 100 і 200 разів у порівнянні з рівнем, який зазвичай спостерігається після прийому терапевтичних доз.

Як і щодо інших дигідропіридинів, передозування лерканідипіну викликає виражену периферичну вазодилатацію зі значною гіпотензією і рефлекторною тахікардією. Однак у дуже

високих дозах периферична вибірковість може бути втрачена, що спричинить брадикардію та негативний інотропний ефект. Найпоширенішими небажаними реакціями, пов’язаними з передозуванням, були гіпотензія, запаморочення, головний біль та серцебиття.

Лікування у разі передозування еналаприлу та лерканідипіну окремо.

При передозуванні еналаприлу рекомендується провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід перевести у горизонтальне положення. По можливості слід провести інфузію ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. При наданні допомоги відразу після прийому таблеток слід вжити заходів з видалення еналаприлу малеату зі шлунково-кишкового тракту (наприклад, шляхом індукції блювання, промивання шлунка, введення абсорбентів або сульфату натрію). З циркуляторного русла еналаприлат можна вивести за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При стійкій брадикардії показана терапія з використанням кардіостимулятора. При цьому слід постійно контролювати життєво важливі показники, сироваткові концентрації електролітів і креатиніну.

При застосуванні лерканідипіну клінічно значуща гіпотензія потребує активної серцево-судинної підтримки, включаючи частий контроль серцевої та дихальної функцій, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками та контроль об’єму циркулюючої рідини і виділення сечі. З огляду на тривалу фармакологічну дію лерканідипіну важливо стежити за серцево-судинним станом пацієнта щонайменше протягом 24 годин. Оскільки засіб володіє високою здатністю зв’язування з білками, малоймовірно, що діаліз буде ефективним. За станом пацієнтів, у яких очікується інтоксикація від помірного до тяжкого ступеня, слід спостерігати в умовах суворого догляду.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки.

Безпеку препарату Леркамен® АПФ оцінювали в ході п’яти подвійних сліпих контрольованих клінічних досліджень і в двох довгострокових відкритих розширених фазах. Загалом 1141 пацієнт отримував Леркамен® АПФ. Побічні реакції даної комбінованої терапії відповідають тим побічним реакціям, які властиві складовим компонентам препарату, якщо їх застосовувати окремо. Побічні реакції, що найчастіше виникають в ході лікування препаратом Леркамен® АПФ: кашель (4,03 %), запаморочення (1,67 %) і головний біль (1,67 %).

Короткий опис побічних реакцій у формі таблиці.

У таблиці нижче розподілені за органами і системами органів MedDRA і частотою виникнення побічні реакції, про які повідомлялося в ході клінічних досліджень препарату Леркамен® АПФ, для яких існує явний причинно-наслідковий зв'язок. Класифікація частот: дуже часто (> 1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); невідомо (оцінка за наявними даними неможлива).

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	
Нечасто	Тромбоцитопенія

Рідко	Знижений рівень гемоглобіну
Порушення з боку імунної системи	
Рідко	Гіперчутливість
Порушення з боку харчування та обміну речовин	
Нечасто	Гіперкаліємія
Порушення з боку психіки	
Нечасто	Відчуття тривоги
Порушення з боку нервової системи	
Часто	Запаморочення, головний біль
Нечасто	Запаморочення при вставанні
Порушення з боку органів слуху та лабіринту	
Нечасто	Головокружіння
Рідко	Шум у вухах
Порушення з боку серця	
Нечасто	Тахікардія, серцебиття
Порушення з боку судинної системи	
Нечасто	Припливи, гіпотонія
Рідко	Гостра судинна недостатність
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	
Часто	Кашель
Рідко	Сухість в горлі, біль у ротоглотці
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	
Нечасто	Біль в животі, запор, нудота
Рідко	Диспепсія, набряк губ, захворювання язика, діарея, сухість у роті, гінгівіт
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	
Нечасто	Підвищення рівня АЛТ і АСТ
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	
Нечасто	Еритема
Рідко	Ангіонабряк, набряк обличчя, дерматит, висип, кропив'янка
Порушення з боку скелетної мускулатури і сполучної тканини	
Нечасто	Артралгія
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	
Нечасто	Полакіурія
Рідко	Ніктурія, поліурія
Порушення з боку статевої системи та молочних залоз	
Рідко	Еректильна дисфункція
Загальні розлади і порушення у місці введення	
Нечасто	Астенія, втомлюваність, відчуття жару, периферичні набряки

Небажані ефекти, що виникли тільки в одного пацієнта, наведені з частотою «рідко».

Додаткова інформація за окремими компонентами.

Побічні реакції, про які повідомляли щодо одного з компонентів (еналаприл або лерканідипін) можуть бути також потенційними побічними реакціями препарату Леркамен® АПФ, навіть якщо вони не спостерігалися під час клінічних випробувань або протягом постмаркетингового періоду.

Еналаприл індивідуально.

Еналаприл може спричиняти нижчезазначені побічні реакції.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи.

Нечасто: анемія (в тому числі апластична і гемолітична).

Рідко: нейтропенія, зниження концентрації гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

Порушення з боку ендокринної системи.

Невідомо: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

Порушення з боку обміну речовин і харчування.

Нечасто: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

Психічні розлади.

Часто: депресія.

Нечасто: сплутаність свідомості, підвищена збудливість, безсоння.

Рідко: патологічні сновидіння, розлади сну.

Порушення з боку нервової системи.

Дуже часто: запаморочення.

Часто: головний біль, синкопе, зміни смаку.

Нечасто: сонливість, парестезії, головокружіння.

Порушення з боку органів зору.

Дуже часто: розмитість зору.

Порушення з боку органів слуху та слухового лабіринту.

Нечасто: шум у вухах.

Порушення з боку серця.

Часто: біль у грудній клітці, порушення ритму, стенокардія, тахікардія.

Нечасто: серцебиття, інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу*, ймовірно, від вторинної до тяжкої гіпотензії у пацієнтів з групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

* Частота виникнення явищ порівняно з частотою при прийомі плацебо і в групах активного контролю у клінічних випробуваннях.

Порушення з боку судинної системи.

Часто: гіпотензія (включно із ортостатичною гіпотензією).

Нечасто: припливи, ортостатична гіпотензія.

Рідко: хвороба Рейно.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Дуже часто: кашель.

Часто: задишка.

Нечасто: ринорея, біль у горлі або осиплість голосу, бронхоспазм/астма.

Рідко: легеневий інфільтрат, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: діарея, біль у животі.

Нечасто: кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки.

Рідко: стоматит/афтозні виразки, глосит.

Дуже рідко: ангіонабряк кишечнику.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів.

Рідко: печінкова недостатність, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), гепатит з некрозом, холестаз (у тому числі з жовтяницею).

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.

Часто: висип, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (зафіксовано випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: гіпергідроз, свербіж, кропив’янка, алопеція.

Рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пухирчатка, еритродермія.

Описаний симптомокомплекс, який може включати такі явища: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивний титр АНА, підвищення ШОЕ, еозинофілія і лейкоцитоз. Може виникати висип, фоточутливість або інші порушення з боку шкіри.

З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини, кісток.

Нечасто: м’язові судоми.

Порушення з боку нирок і сечовивідної системи.

Нечасто: ниркова дисфункція, ниркова недостатність, протеїнурія.

Рідко: олігурія.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Нечасто: імпотенція.

Рідко: гінекомастія.

Порушення загального характеру.

Дуже часто: астенія.

Часто: втомлюваність.

Нечасто: слабкість, гарячка.

Дані обстеження.

Часто: гіперкаліємія, підвищення сироваткової концентрації креатиніну.

Нечасто: підвищення концентрації сечовини в крові, гіпонатріємія.

Рідко: підвищення активності печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну у сироватці.

Лерканідипін індивідуально.

У контрольованих клінічних дослідженнях та у постмаркетинговий період найбільш поширеними були такі побічні реакції: периферичні набряки, головний біль, припливи, тахікардія та серцебиття.

Порушення з боку імунної системи.

Рідко: гіперчутливість.

Порушення з боку нервової системи.

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення.

Рідко: сонливість, синкопе.

Порушення з боку серця.

Часто: тахікардія, серцебиття.

Рідко: стенокардія.

Порушення з боку судинної системи.

Часто: припливи.

Нечасто: гіпотензія.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Нечасто: нудота, диспепсія, біль у верхній ділянці живота.

Рідко: блювання, діарея.

Невідомо: гіпертрофія ясен[1], каламутні виділення із очеревини[1].

Порушення з боку печінки.

Невідомо: підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові[1].

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин.

Нечасто: висипання, свербіж.

Рідко: кропив'янка.

Невідомо: ангіонабряк[1].

Порушення з боку скелетної мускулатури і сполучної тканини.

Нечасто: міалгія.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів.

Нечасто: поліурія.

Рідко: полакіурія.

Порушення загального характеру.

Часто: периферичні набряки.

Нечасто: астенія, втома.

Рідко: біль у грудній клітці.

[1] Побічні реакції, про які відомо зі спонтанної звітності у постмаркетинговий період.

Деякі препарати дигідропіридинового ряду рідко можуть спричиняти прекардіальний біль або стенокардію. Дуже рідко у пацієнтів із наявними нападами стенокардії можливе збільшення їх частоти, тривалості та тяжкості. У поодиноких випадках може розвиватися інфаркт міокарда.

Лерканідипін не проявляє негативного впливу на рівень цукру в крові та ліпідів у сироватці крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про всі випадки

підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua або через веб-сайт компанії https://www.berlin-chemie.ua.

Термін придатності.

2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 ºС. Для захисту від дії світла та вологи препарат зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Рекордаті Індустріа Кіміка е Фармачеутика С.п.А., Італія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Віа Маттео Чівіталі, 1 – 20148 Мілан (MI), Італія.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А., Люксембург.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург.

За ліцензією компанії РЕКОРДАТІ.