

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КОРІПРЕН 20 мг/10 мг**

**(CORIPREN 20 mg/10 mg)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* enalapril; lercanidipine;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 20 мг (відповідає еналаприлу 15,29 мг) та лерканідипіну гідрохлориду 10 мг (відповідає лерканідипіну 9,44 мг);

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (К 30), натрію гідрокарбонат, магнію стеарат;

оболонка: опудрювач жовтий 02F22330;

вміст опудрювача жовтого 02F22330: гіпромелоза 5сР (Е 646), титану діоксид (Е 171), тальк, макрогол 6000, хіноліновий жовтий (Е 104), заліза оксид жовтий (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовті, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки.

### **Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів: еналаприл та лерканідипін.

Код АТХ С09В В02.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Коріпрен 20 мг/10 мг – це фіксована комбінація інгібітора АПФ (еналаприлу 20 мг) та блокатора кальцієвих каналів (лерканідипін 10 мг), двох антигіпертензивних сполук з комплементарним механізмом дії для контролю артеріального тиску у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

В ході клінічних досліджень було доведено, що зниження систолічного тиску було більш значним при застосуванні фіксованої комбінації еналаприлу та лерканідипіну, аніж при застосуванні монопрепарату. Різниця становила 6,7 мм. рт. ст.

В ході клінічних досліджень було доведено, що зниження діастолічного тиску було більш значним при застосуванні фіксованої комбінації еналаприлу та лерканідипіну, аніж при застосуванні монопрепарату. Різниця становила 7,5 мм. рт. ст.

Еналаприлу малеат – сіль малеїнової кислоти та еналаприлу, похідна двох амінокислот –

L-аланінової і L-піролідин- $\alpha$ -карбонової. Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) є пептидилдипептидазою, яка каталізує перетворення ангіотензину I у вазопресорний агент ангіотензину II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Інгібування АПФ призводить до зниження ангіотензину II в плазмі, що призводить до підвищення активності реніну в плазмі (внаслідок усунення негативного зворотного зв'язку виділення реніну) та зниження секреції альдостерону. Оскільки АПФ є ідентичним кіназі II, еналаприл може також інгібувати деградацію брадикініну, потужного вазодепресорного пептиду. Однак роль цього механізму в терапевтичних ефектах еналаприлу все ще є не вивченою.

Незважаючи на те, що механізмом, за допомогою якого еналаприл знижує артеріальний тиск, головним чином, вважають супресію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, еналаприл є гіпотензивним навіть для пацієнтів з низькими рівнями реніну. Еналаприл знижує артеріальний тиск без значного підвищення частоти серцевих скорочень у гіпертензивних пацієнтів, які знаходяться і в положенні лежачи на спині, і в положенні стоячи.

Симптоматична постуральна артеріальна гіпотензія – рідкісне явище. У деяких пацієнтів вона може потребувати кількох тижнів лікування для досягнення оптимального контролю артеріального тиску. Раптова відміна еналаприлу не призводить до швидкого підвищення артеріального тиску.

Ефективне інгібування активності АПФ відбувається зазвичай через 2-4 години після перорального прийому однієї дози еналаприлу. Початок гіпотензивної дії, як правило, спостерігався через одну годину з максимальним зниженням артеріального тиску через 4-6 годин після прийому. Тривалість дії дозозалежна, але при рекомендованих дозах гіпотонічний і гемодинамічний ефекти тривали щонайменше 24 години.

У гемодинамічних дослідженнях пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску супроводжувалося зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без такого.

Після прийому еналаприлу нирковий кровотік підвищується, тоді як швидкість гломерулярної фільтрації залишається без змін. Ознак затримки натрію або води не спостерігається. Однак у пацієнтів з низькою швидкістю гломерулярної фільтрації до лікування швидкість гломерулярної фільтрації, як правило, підвищується.

Після прийому еналаприлу в ході короткострокових досліджень у хворих на цукровий діабет та пацієнтів без діабету з захворюванням нирок спостерігалось зниження альбумінурії та екскреції з сечею IgG і загального білка.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Лерканідипін є антагоністом кальцію дигідропіридинової групи та інгібує трансмембранне надходження кальцію до серцевого м'яза і гладких м'язів. Механізм гіпотензивної дії заснований на безпосередній релаксаційній дії на судинні гладкі м'язи, що, таким чином, знижує загальну периферичну резистентність. Незважаючи на короткий період напіввиведення, лерканідипін чинить пролонговану гіпотонічну дію завдяки високому

коефіцієнту мембранного поділу і не виявляє негативних міотропних ефектів внаслідок його високої судинної селективності.

Оскільки вазодилатація, що продукується лерканідипіном, починається поступово, гостра артеріальна гіпотензія з рефлекторною тахікардією рідко спостерігається у гіпертензивних пацієнтів.

Як і щодо інших асиметричних 1,4-дигідропіридинів, гіпотонічна активність лерканідипіну, головним чином, є наслідком його (S)-енантіомера.

#### *Фармакокінетика.*

Фармакокінетичні взаємодії при супутньому призначенні еналаприлу та лерканідипіну не спостерігалися.

#### Фармакокінетика еналаприлу

*Абсорбція.* Еналаприл швидко абсорбується; пік сироваткової концентрації спостерігається в межах однієї години. Ступінь всмоктування еналаприлу малеату при прийомі всередину становить приблизно 60 %. Наявність їжі в шлунково-кишковому тракті на абсорбцію еналаприлу не впливає.

*Розподіл.* Після абсорбції еналаприл швидко і екстенсивно гідролізується в еналаприлат – сильний інгібітор АПФ. Пік сироваткової концентрації еналаприлату спостерігається через 3-4 години після перорального прийому дози еналаприлу малеату. Ефективний період напіввиведення для акумуляції еналаприлату після багаторазового дозування еналаприлу становить 11 годин. У осіб з нормальною функцією нирок концентрації еналаприлату в сироватці крові у стабільному стані досягаються через 4 дні лікування.

У межах усього діапазону терапевтичних концентрацій 60% еналаприлату зв'язується з білками сироватки крові.

*Метаболізм:* Крім конверсії в еналаприлат, даних про значний метаболізм еналаприлу немає.

*Виведення.* Екскреція еналаприлату в основному здійснюється нирками. Основними компонентами сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % дози, і еналаприл, що не піддався трансформації або метаболізму (приблизно 20 %).

Період напіввиведення ( $T^{1/2}$ ) еналаприлу при курсовому застосуванні препарату внутрішньо складає 11 годин.

*Ниркова недостатність.* Експозиція еналаприлу та еналаприлату підвищена у пацієнтів з нирковою недостатністю. У пацієнтів з порушенням функції нирок помірного або середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) рівноважна концентрація АUC еналаприлату приблизно в два рази вища, ніж у пацієнтів з нормальною нирковою функцією, після прийому дози 5 мг 1 раз на добу. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq$  30 мл/хв), показник АUC більший приблизно в 8 разів. Ефективний період напіввиведення еналаприлату після багаторазового прийому еналаприлу подовжується при такому рівні ниркової недостатності, час досягнення рівноважної концентрації збільшується.

Еналаприлат може бути виведений з кровообігу шляхом гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі – 62 мл/хв.

## Фармакокінетика леркандипіну

**Абсорбція.** Леркандипін повністю абсорбується після перорального прийому, а піковий рівень в плазмі досягається приблизно через 1.5-3 години. Два енантиомери леркандипіну показали ідентичні профілі рівнів у плазмі крові: час досягнення пікової концентрації у плазмі однаковий; як пікова концентрація в плазмі, так і AUC в середньому в 1,2 раза вищі для (S)-енантиомера. Елімінація напіврозпаду двох енантиомерів в основному однакова. *In vivo* не спостерігається взаємозамінності двох енантиомерів.

Внаслідок вираженого метаболізму першого проходження абсолютна біодоступність перорального леркандипіну, прийнятого після їди, становить приблизно 10 %. Однак біодоступність при прийомі здоровими добровольцями натще знижується до 1/3 від вищевказаного значення. Біодоступність леркандипіну після перорального прийому підвищується в 4 рази при прийомі його не пізніше ніж через 2 години після прийому їжі з високим вмістом жиру. Отже, препарат потрібно призначати до прийому їжі.

**Розподіл.** Розподіл із плазми в тканини і органи є швидким та екстенсивним.

Зв'язування з білками плазми перевищує 98 %. Оскільки рівень білка знижений у пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою дисфункцією, вміст вільних фракцій леркандипіну може бути вищий.

**Метаболізм.** Леркандипін екстенсивно метаболізується CYP3A4; жодних продуктів метаболізму не виявляється ні в сечі, ні у фекаліях. Переважно леркандипін перетворюється в неактивні метаболіти, і приблизно 50 % дози екскретується з сечею.

Експерименти *in vitro* з людськими мікросомами печінки показали, що леркандипін демонструє незначне інгібування двох ферментів CYP3A4 і CYP2D6 при концентраціях, що в 160 і 40 разів перевищують піковий рівень в плазмі, який досягається після прийому дози 20 мг. Крім того, вивчення взаємодії у людини показало, що леркандипін не модифікує плазмові рівні мідазоламу (типового субстрату CYP3A4) або метопрололу (типового субстрату CYP2D6). Тому очікується, що застосування леркандипіну в терапевтичних дозах не буде призводити до інгібування біотрансформації лікарських засобів, які метаболізуються CYP3A4 або CYP2D6.

**Виведення.** Елімінація, головним чином, здійснюється шляхом біотрансформації.

Середній час термінальної елімінації, за розрахунками, становить 8-10 годин. Внаслідок високої спорідненості з ліпідними мембранами терапевтична активність триває протягом 24 годин. Після повторного прийому кумуляція не спостерігається.

**Лінійність/нелінійність.** При пероральному прийомі леркандипіну його плазмовий рівень не є прямо пропорційним дозі (нелінійна кінетика). Після прийому 10, 20 або 40 мг співвідношення пікових концентрацій в плазмі було 1:3:8, а площ під фармакокінетичною кривою концентрація-час в плазмі - у співвідношенні 1:4:18, що вказує на прогресивну насиченість ефекту первинного проходження через печінку. Відповідно, біодоступність підвищується зі збільшенням дози.

**Особливі групи пацієнтів.** Було показано, що фармакокінетика леркандипіну у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів зі слабкою до помірної нирковою дисфункцією або печінковим порушенням від слабкого до помірного є подібною до такої, що спостерігається в загальній популяції пацієнтів. Пацієнти з тяжкою нирковою дисфункцією або пацієнти, які залежать від діалізу, продемонстрували більш високі концентрації препарату (приблизно 70 %). У пацієнтів з помірним і тяжким ураженням печінки системна біодоступність леркандипіну, ймовірно,

підвищена, оскільки він метаболізується головним чином в печінці.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до будь-якого інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів або до будь-якого компонента цього лікарського засобу.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітність або планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Обструкція відтоку з лівого шлуночка.
- Нелікована застійна серцева недостатність.
- Нестабільна стенокардія або нещодавній (протягом 1 місяця) інфаркт міокарда
- Тяжка ниркова недостатність (ШКФ <30 мл /хв), у т.ч. у пацієнтів, які знаходяться на діалізі.
- Тяжка печінкова недостатність.

Супутній прийом:

- сильних інгібіторів СУР3А4;
- циклоспорину;
- грейпфрута або соку грейпфрута.
- Одночасне застосування з терапією сакубітрилом/валсартаном. Еналаприл не слід застосовувати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану.
- Одночасне застосування Коріпрену 20 мг/10 мг з препаратами, що містять аліскірен, у разі наявності цукрового діабету чи ниркової недостатності (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Гіпотензивний ефект Коріпрену може бути потенційований іншими лікарськими засобами, що

знижують артеріальний тиск, такими як діуретичні засоби,  $\beta$ -блокатори,  $\alpha$ -блокатори тощо. Крім того, нижчезазначені взаємодії спостерігалися при застосуванні одного з компонентів комбінованого препарату.

### *Еналаприлу малеат*

#### Препарати, які підвищують ризик ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано, оскільки це збільшує ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

#### Інгібітори mTOR

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та віддагліптином може призвести до збільшення ризику виникнення ангіоневротичного набряку.

#### Подвійне блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Дані клінічних випробувань показали, що подвійне блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язане з більш високою частотою побічних ефектів, зокрема гіпотензії, гіперкаліємії і порушення функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) в порівнянні з такою при застосуванні одного препарату, що діє на РААС.

#### Калійзберігаючі діуретики, добавки калію або калієвмісні замінники солі

Зазвичай калій у сироватці крові залишається в нормі, однак у деяких пацієнтів, які застосовують еналаприл, може виникати гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), добавки калію або замінники солі, що містять калій, можуть призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Необхідна обережність при одночасному застосуванні еналаприлу з іншими засобами, які підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик амілорид. Тому комбінація еналаприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо показане їх одночасне застосування, необхідна обережність та частий моніторинг рівня калію в сироватці крові.

#### Циклоспорин

Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином. Рекомендується проводити моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

#### Гепарин

Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується проводити моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

#### Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Застосування високих доз діуретиків на початку прийому еналаприлу може призвести до зменшення об'єму циркулюючої крові і ризику виникнення гіпотензії. Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення споживання води або

солі або застосування низьких доз еналаприлу.

### Інші антигіпертензивні засоби

Одночасне застосування цих препаратів може посилювати гіпотензивну дію еналаприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими судинорозширювальними засобами може призвести до ще більшого зниження артеріального тиску.

### Літій

Під час супутнього застосування препаратів літію з інгібіторами АПФ спостерігалось оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові і його токсичність. Одночасне застосування тiazидних діуретиків з інгібіторами АПФ може призвести до підвищення рівня літію та підвищення ризику токсичності літію. Одночасне застосування еналаприлу з літієм не рекомендується, але якщо така комбінація виявляється необхідною, слід проводити ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові.

### Трициклічні антидепресанти/ антипсихотичні препарати/ анестетики/ наркотики

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів і антипсихотичних засобів з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження рівня артеріального тиску.

### Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), можуть зменшити ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Спільне застосування НПЗП (у тому числі інгібіторів ЦОГ-2) і антагоністів рецептора ангіотензину II або інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення рівня калію в сироватці крові і може призвести до погіршення функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. Рідко може виникати гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок (наприклад у літніх людей або пацієнтів з явищами дегідратації, в тому числі внаслідок терапії діуретиками). Таким чином, комбінацію вказаних препаратів хворим з порушеною функцією нирок слід призначати з особливою обережністю. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини, також слід приділяти особливу увагу моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії та періодично протягом лікування.

### Препарати золота

Рідко у хворих, які отримували ін'єкційні препарати, що містять золото (натрію ауротіомалат), і супутню терапію інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, виникали нітритоїдні реакції (симптоми включають почервоніння обличчя, нудоту, блювання і гіпотензію).

### Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

### Протидіабетичні препарати

Епідеміологічні дослідження показали, що спільне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до посилення глюкозознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Це явище більш ймовірне протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

#### Алкоголь

Алкоголь посилює гіпотензивну дію інгібіторів АПФ.

#### Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики і $\beta$ -адреноблокатори

Еналаприл можна безпечно приймати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (в кардіологічних дозах), тромболітиками та  $\beta$ -адреноблокаторами.

#### *Лерканідипін*

#### Протипоказане одночасне застосування

#### Інгібітори СYP3A4

Відомо, що лерканідипін метаболізується під дією ферменту СYP3A4, тому одночасне застосування інгібіторів та індукторів СYP3A4 може впливати на метаболізм та виведення лерканідипіну.

Дослідження взаємодії з кетоконазолом, сильним інгібітором СYP3A4, продемонструвало помітне підвищення рівня лерканідипіну в плазмі (15-кратне збільшення площі під кривою концентрація-час (AUC) препарату і 8-кратне збільшення  $C_{max}$  еутомеру S-лерканідипіну).

Слід уникати комбінованого прийому лерканідипіну з сильними інгібіторами СYP3A4 (наприклад з кетоконазолом, ітраконазолом, ритонавіром, еритроміцином, тролеандоміцином).

#### Циклоспорин

При спільному використанні лерканідипіну та циклоспорину спостерігалось підвищення плазмової концентрації обох препаратів. Дослідження за участю здорових молодих добровольців не показало ніяких змін рівня лерканідипіну в плазмі після прийому циклоспорину через 3 години після застосування лерканідипіну, але показник AUC циклоспорину збільшився на 27%. Однак спільне застосування лерканідипіну з циклоспорином викликало 3-кратне зростання рівня лерканідипіну в плазмі і збільшення AUC циклоспорину на 21%.

Циклоспорин і лерканідипін не слід приймати одночасно (див. розділ «Протипоказання»).

#### Грейпфрут або грейпфрутовий сік

Що стосується інших дигідропіридинів, метаболізм лерканідипіну може бути пригнічений під впливом грейпфрутового соку, що призводить до підвищення його системної доступності та, як наслідок, посилення гіпотензивного ефекту.

Лерканідипін не слід приймати разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком (див. розділ



«Протипоказання»).

### Не рекомендовано одночасне застосування

#### Індуктори CYP3A4

Застосування лерканідипіну одночасно з індукторами CYP3A4, такими як протисудомні препарати (наприклад фенітоїн, карбамазепін) і рифампіцин, потребує обережності, тому що антигіпертензивний ефект лерканідипіну може при цьому знижуватись. Тому артеріальний тиск слід контролювати частіше, ніж зазвичай.

#### Алкоголь

Слід уникати вживання алкоголю, оскільки він може посилювати ефект антигіпертензивних судинорозширювальних препаратів.

### Застереження при застосуванні, в тому числі підбір дози

#### Субстрати CYP3A4

Необхідно з обережністю призначати спільний прийом лерканідипіну з іншими субстратами CYP3A4, такими як терфенадин, астемізол, антиаритмічні препарати III класу, наприклад аміодарон, хінідин, соталол.

#### Мідазолам

У літніх добровольців одночасний пероральний прийом 20 мг лерканідипіну та мідазоламу призводив до посилення абсорбції лерканідипіну (приблизно на 40%) і зниження швидкості його абсорбції ( $T_{max}$  збільшився з 1,75 до 3 годин). Жодних змін концентрації мідазоламу не спостерігалось.

#### Метопролол

Коли лерканідипін застосовувався спільно з метопрололом – бета-блокатором, який виводиться переважно печінкою, біодоступність метопрололу не змінювалася, тоді як біодоступність лерканідипіну знижувалась на 50%. Цей ефект може бути обумовлений зниженням печінкового кровотоку, викликаного  $\beta$ -адреноблокаторами, і, отже, може виникати при використанні інших препаратів цього класу. Однак лерканідипін можна безпечно застосовувати одночасно з  $\beta$ -адреноблокаторами, але необхідний підбір дози.

#### Дигоксин

Спільний прийом 20 мг лерканідипіну у пацієнтів, що тривалий час перебувають на лікуванні бета-метилдигоксином, не показав ніяких ознак фармакокінетичної взаємодії. Однак у здорових добровольців відмічалось середнє підвищення  $C_{max}$  дигоксину на 33%, тоді як AUC та нирковий кліренс не були значно змінені. У разі супутнього прийому дигоксину слід здійснювати ретельний моніторинг щодо клінічних ознак токсичності дигоксину.

### Одночасне застосування з іншими препаратами

#### Флуоксетин

У дослідженні взаємодії з флуоксетином (інгібітором CYP2D6 і CYP3A4), проведеному за участю здорових добровольців віком  $65 \pm 7$  років (середнє значення  $\pm$  СВ), не було виявлено клінічно значущих змін фармакокінетики лерканідипіну.

#### Циметидин

Одночасне застосування циметидину в дозі 800 мг на добу не викликає значних змін рівня лерканідипіну в плазмі, але при прийомі більш високих доз слід дотримуватися обережності, оскільки біодоступність лерканідипіну та гіпотензивний ефект лерканідипіну може підвищуватись.

### Симвастатин

Коли лерканідипін в дозі 20 мг неодноразово застосовувався одночасно з симвастатином в дозі 40 мг, AUC лерканідипіну суттєво не змінювалась, тоді як AUC симвастатину збільшилася на 56%, а його основного активного метаболіту ( $\beta$ -гідроксикислоти) – на 28%. Малоймовірно, що такі зміни мають клінічне значення. Жодної взаємодії не очікується, якщо лерканідипін приймають вранці, а симвастатин – увечері, як зазначено для такого препарату.

### Варфарин

Спільне застосування 20 мг лерканідипіну натщесерце в здорових добровольців не змінювало фармакокінетики варфарину.

### Діуретики та інгібітори АПФ

Лерканідипін безпечно застосовувався з діуретиками та інгібіторами АПФ.

### Інші лікарські засоби, що впливають на артеріальний тиск

Як і для всіх гіпотензивних препаратів можливе підвищення гіпотензивного ефекту при застосуванні лерканідипіну з іншими препаратами, що впливають на артеріальний тиск, такими як альфа-блокатори для лікування сечових симптомів, трициклічні антидепресанти, нейролептики. Зменшення гіпотензивного ефекту може спостерігатися при одночасному застосуванні з кортикостероїдами.

-

### Діти

Дослідження лікарської взаємодії проводилися тільки у дорослих.

## **Особливості застосування.**

### *Симптоматична гіпотензія.*

У пацієнтів з неускладненою гіпертензією симптоматична гіпотензія – явище рідкісне. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують еналаприл, симптоматична гіпотензія розвивається частіше, якщо у них зменшений об'єм циркулюючої крові, наприклад, внаслідок прийому діуретиків, безсольової дієти, діалізу, діареї або блювання. У пацієнтів із серцевою недостатністю (яка супроводжується або не супроводжується нирковою недостатністю) спостерігалася симптоматична гіпотензія. Симптоматична гіпотензія, ймовірно, можлива у пацієнтів із тяжкими формами серцевої недостатності, що спостерігається при прийомі високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або при функціональній нирковій недостатності. У цих пацієнтів терапію слід починати під контролем лікаря, і пацієнти повинні чітко дотримуватися режиму лікування щоразу, коли змінюється доза еналаприлу і/або діуретичних засобів. Подібні застереження необхідні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У разі виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і при необхідності ввести внутрішньовенно ізотонічний розчин у вигляді інфузії. Тимчасова гіпотензивна реакція не є протипоказанням до подальшого призначення препарату у відповідному дозуванні. Лікування може бути продовжене без ускладнень після того, як тиск крові підвищиться внаслідок відновлення об'єму рідини в організмі. У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або низьким рівнем артеріального тиску при прийомі еналаприлу може спостерігатися додаткове зниження загального артеріального тиску. Цей ефект може бути передбачений і, як правило, не є причиною для відміни лікування. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може виникнути необхідність у зниженні дози та/або відміні діуретичних засобів та/або еналаприлу.

#### *Синдром слабкості синусового вузла.*

Лерканідипін слід призначати з обережністю пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла (якщо не імплантований кардіостимулятор).

#### *Дисфункція лівого шлуночка.*

Незважаючи на те, що під час контрольованих досліджень гемодинаміки погіршення функції шлуночків не було виявлено, слід з обережністю застосовувати препарат при лікуванні пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка.

#### *Ішемічна хвороба серця.*

Вірогідно, що застосування деяких дигідропіридинів короткої дії може асоціюватися з підвищеним серцево-судинним ризиком у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Хоча лерканідипін належить до препаратів пролонгованої дії, його слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам. Зрідка застосування деяких дигідропіридинів може спричинити прекордіальний біль або стенокардію. Дуже рідко пацієнти з попередньо існуючою стенокардією можуть відчувати підвищення частоти, тривалості або тяжкості таких нападів. Можливі поодинокі випадки інфаркту міокарда.

#### *Застосування при порушенні функції нирок.*

Особлива обережність потрібна при призначенні еналаприлу пацієнтам з незначними або помірними порушеннями функції нирок. Постійний моніторинг рівня калію та креатиніну в сироватці крові під час лікування еналаприлом є частиною медичної допомоги цим пацієнтам. Повідомлення про ниркову недостатність, пов'язану з застосуванням еналаприлу, стосувалися, головним чином, пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії. У разі своєчасної діагностики та відповідного лікування ниркова недостатність, спричинена застосуванням еналаприлу, зазвичай, є оборотною. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без попереднього захворювання нирок поєднання еналаприлу з діуретичним засобом може спричинити підвищення сечовини і креатиніну в сироватці крові. Може бути потрібне зниження дози еналаприлу і/або відміна діуретичного препарату. У таких випадках слід враховувати можливість стенозу ниркової артерії.

#### *Реноваскулярна гіпертензія.*

Пацієнти з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час терапії інгібіторами АПФ особливо схильні до розвитку артеріальної гіпотензії або ниркової недостатності. Порушення функції нирок можливе вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці крові. У цих хворих терапію слід розпочинати під ретельним

лікарським наглядом з низьких доз і обережного їх титрування та моніторингу функції нирок.

#### *Ниркова трансплантація.*

Немає досвіду застосування лерканідипіну або еналаприлу пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирок. Отже, лікування цих пацієнтів Коріпреном не рекомендується.

#### *Печінкова недостатність.*

Гіпотензивний ефект лерканідипіну може посилюватися у пацієнтів з порушеною функцією печінки. Зрідка при лікуванні інгібіторами АПФ спостерігається синдром, який починається холестатичною жовтяницею або гепатитом і прогресує до стрімкого некротичного гепатиту, іноді летального). Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, у яких розвинулася жовтяниця або помітно підвищилися печінкові ферменти при прийомі інгібіторів АПФ, слід припинити прийом інгібіторів АПФ, їм необхідно призначити відповідне лікування.

#### *Перитонеальний діаліз*

Застосування лерканідипіну пов'язують з розвитком помутніння перитонеального ексудату у пацієнтів на перитонеальному діалізі. Помутніння обумовлено підвищеною концентрацією тригліцеридів в ексудаті очеревини. Хоча механізм невідомий, цей ефект має тенденцію зникати невдовзі після відміни лерканідипіну. Цей взаємозв'язок слід взяти до уваги задля уникнення випадків, коли помутніння перитонеального ексудату може бути помилково прийнято за інфекційний перитоніт з подальшою непотрібною госпіталізацією та емпіричним прийомом антибіотиків.

#### *Нейтропенія/агранулоцитоз.*

Під час лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у пацієнтів спостерігалися нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія і анемія. У пацієнтів з нормальною нирковою функцією і без особливих факторів ризику нейтропенія виникає в рідкісних випадках. Еналаприл слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із судинним колагенозом, під час імуносупресивної терапії, під час лікування алопуринолом, прокаїнамідом або при наявності декількох з цих факторів ризику, особливо якщо наявне порушення функції нирок. У деякого з цих пацієнтів спостерігалися серйозні інфекції, які в рідких випадках не реагували на інтенсивну антибіотикотерапію. При застосуванні еналаприлу у таких пацієнтів рекомендується регулярно контролювати лейкоцитарну формулу, а хворих слід проінструктувати щодо необхідності повідомляти свого лікаря про будь-які ознаки інфекції.

#### *Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.*

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку (набряк Квінке) з поширенням на обличчя, кінцівки, губи, язик, голосові щілини і/або гортань у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл. Це може трапитися в будь-який час лікування. У таких випадках необхідно негайно припинити прийом еналаприлу. Пацієнти повинні перебувати під ретельним контролем до виписки зі стаціонару для того щоб переконатися, що симптоми повністю зникли. Навіть у разі, якщо виникає набряк лише язика без респіраторного дистресу, пацієнти можуть потребувати тривалого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може виявитися недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальні наслідки ангіоневротичного набряку, у т.ч. набряку гортані або язика. Пацієнти із набряком язика, голосової щілини або гортані, ймовірно, можуть зазнати обструкції дихальних шляхів, особливо при наявності в анамнезі оперативного втручання на дихальних шляхах.

Якщо набряк язика, голосової щілини або гортані може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідно невідкладно призначати відповідне лікування, включаючи підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (від 0,3 мл до 0,5 мл), та/або вжити заходів, що забезпечують надходження повітря в дихальні шляхи. Згідно з повідомленнями, при прийомі інгібіторів АПФ частота виникнення набряку Квінке у пацієнтів негроїдної раси набагато вища порівняно з пацієнтами інших рас. У пацієнтів, в анамнезі яких є ангіоневротичний набряк не пов'язаний з прийомом інгібітору АПФ, може бути набагато більший ризик розвитку ангіоневротичного набряку, якщо вони отримують інгібітор АПФ.

Однчасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози еналаприлу. Лікування еналаприлом не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/ валсартану.

Сумісний прийом інгібіторів АПФ, рацекадотрилу, інгібіторів mTOR, (сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) та віддагліптину може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів чи язика, з чи без порушення дихальної функції). Пацієнти, які вже застосовують інгібітори АПФ, мають з обережністю починати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та віддагліптином.

*Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації отрутою перетинчастокрилик.*

Анафілактоїдні реакції, що загрожують життю, трапляються рідко під час десенсибілізаційної терапії, спрямованої проти отрут комах, і супутнього застосування інгібітора АПФ. Цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасової відміни інгібітора АПФ перед кожною десенсибілізацією.

*Анафілактоїдні реакції під час ЛНП-аферезу.*

Анафілактоїдні реакції, що загрожують життю, рідко трапляються при аферезі ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням сульфату декстрану та супутнім застосуванням інгібітора АПФ. Цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібітора АПФ перед кожним аферезом.

*Гіпоглікемія.*

Необхідний ретельний контроль рівня цукру крові в перший місяць лікування інгібіторами АПФ у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають пероральні цукрознижувальні препарати чи інсулін.

*Кашель.*

У зв'язку із застосуванням інгібіторів АПФ виникає кашель. Як правило, це непродуктивний і стійкий кашель, який зникає після відміни терапії. Кашель,

спричинений інгібітором АПФ, потрібно також враховувати при диференційованому діагнозі кашлю.

#### *Хірургічне втручання/анестезія.*

При серйозному хірургічному втручанні або анестезії із застосуванням засобів, що знижують кров'яний тиск, еналаприл інгібує утворення ангіотензину II, що може призвести до компенсаторної секреції реніну. Якщо артеріальна гіпотензія розвивається в результаті цього механізму, її можна усунути фізичним збільшенням об'єму циркулюючої крові.

#### *Калій сироватковий.*

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки їхня дія пригнічує вивільнення альдостерону. Ефект, як правило, незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають препарати калію (включаючи замінники солі), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або котримоксазол, також відомі як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, а рівень калію та функцію нирок у сироватці крові слід контролювати.

#### *Літії*

Поєднання прийому літію та еналаприлу, як правило, не рекомендується.

#### *Стимулятори СYP3A4.*

Стимулятори СYP3A4, такі як антиконвульсанти (наприклад фенітоїн, карбамазепін) та рифампіцин, можуть знижувати рівень лерканідипіну у сироватці крові, тому ефективність препарату може бути нижчою, ніж очікувалося.

#### *Етнічні відмінності.*

Як і щодо інших інгібіторів АПФ, еналаприл, безсумнівно, є менш ефективним для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами європеїдної раси, ймовірно, через рівні реніну в плазмі, які часто у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією набагато нижчі.

#### *Алкоголь.*

Слід уникати прийому алкоголю, оскільки така комбінація може потенціювати дію судинорозширювальних гіпотензивних засобів.

#### *Лактоза.*

Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід призначати Коріпрен.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність.

*Еналаприл.*

Використання інгібіторів АПФ (еналаприл) не рекомендується протягом першого триместру вагітності. Застосування АПФ-інгібіторів (еналаприл) протипоказано в другому та третьому триместрах вагітності.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенної дії, пов'язаної із застосуванням інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності, не дають змоги зробити будь-які певні висновки; 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 життєво необхідною. Коли діагностується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і у разі необхідності, розпочати терапію альтернативними засобами.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрі вагітності токсичне для плода людини (погіршення ниркової функції, маловоддя, уповільнення окостеніння кісток черепа) та для немовляти (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). У матері можливий розвиток маловоддя, імовірно, як прояв зниженої ниркової функції плода, що може призвести до контрактур кінцівок, краніоцефальних деформацій та гіпоплазії легень. У разі застосування інгібітора АПФ у II триместрі вагітності слід проводити ультразвукове дослідження пацієнток для перевірки функції нирок та стану кісток черепа плода. За станом немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, необхідно спостерігати щодо артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Лерканідипін.*

Дані про застосування лерканідипіну вагітним відсутні.

У дослідженнях на тваринах тератогенних ефектів лерканідипіну виявлено не було, однак ці ефекти проявлялися під впливом інших дигідропіридинових сполук.

Лерканідипін не рекомендується застосовувати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективну контрацепцію.

*Комбінація еналаприлу та лерканідипіну*

Даних щодо застосування еналаприлу малеату/ лерканідипіну гідрохлориду вагітними недостатньо або немає. Дослідження на тваринах відносно репродуктивної токсичності є недостатніми.

Коріпрен не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Годування груддю.

*Еналаприл.*

Обмежені фармакокінетичні дані демонструють, що еналаприл наявний у грудному молоці у дуже низькій концентрації (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 препарату Коріпрен проводити лікування еналаприлом пацієнок, які годують груддю недоношених або немовлят перших тижнів життя, не рекомендується. При грудному вигодовуванні немовляти більш старшого віку прийом препарату Коріпрен матір'ю допускається тільки у разі крайньої необхідності і за умови медичного спостереження за станом немовляти щодо виникнення побічних реакцій.

#### *Лерканідипін.*

Дані про виділення лерканідипіну з грудним молоком відсутні, але не можна виключати ризик для немовлят. Тому лерканідипін не слід застосовувати під час годування груддю.

#### *Комбінація еналаприлу та лерканідипіну.*

Коріпрен не слід застосовувати під час годування груддю.

#### Фертильність.

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.*

Вплив Коріпрену та його компонентів на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами незначний. Однак необхідно взяти до уваги можливий розвиток запаморочення, астенії, втоми та у рідких випадках – сонливості.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Пацієнти, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється застосуванням 20 мг еналаприлу як монотерапії, можуть підвищити дозу еналаприлу для продовження монотерапії або перейти на прийом препарату з фіксованою комбінацією діючих речовин Коріпрен 20 мг/10 мг.

Може бути рекомендовано індивідуальний підбір дози. Також може бути розглянуто перехід від монотерапії до фіксованої комбінації, якщо це клінічно прийнятно.

Таблетки застосовують перорально, рекомендована доза становить 1 таблетку 1 раз на добу.

Лікарський засіб слід приймати переважно вранці, як мінімум за 15 хвилин до сніданку. Цей препарат не слід запивати грейпфрутовим соком.

-

Пацієнти літнього віку. Лікування пацієнтів залежить від стану функції нирок.



Дозування при нирковій недостатності: Коріпрен 20 мг/10 мг протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. На початку лікування пацієнтам з легкою та помірною нирковою недостатністю слід дотримуватись особливої обережності.

Дозування при печінковій недостатності. Коріпрен 20 мг/10 мг протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки. На початку лікування пацієнтам з легкою та помірною печінковою недостатністю слід дотримуватись особливої обережності.

*Діти.*

Ефективність і безпека застосування Коріпрену для лікування дітей не встановлені. Препарат не застосовують у педіатричній практиці.

### ***Передозування.***

В період післяреєстраційного застосування були зареєстровані випадки навмисного передозування еналаприлу/лерканідипіну дозами від 100 до 1000 мг для кожного з цих препаратів. У таких випадках була потрібна госпіталізація. Повідомлені симптоми (зниження систолічного артеріального тиску, брадикардія, занепокоєння, сонливість і біль у боці) також могли бути пов'язані із супутнім прийомом високих доз інших препаратів (наприклад бета-адреноблокаторів).

Симптоми передозування еналаприлу і лерканідипіну. Найбільш характерним симптомом передозування еналаприлу є гіпотензія (що виникає через приблизно 6 годин після прийому препарату) одночасно з блокадою РААС, і ступор. До симптомів, пов'язаних з передозуванням інгібіторів АПФ, можна віднести судинний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, серцебиття, брадикардію, запаморочення, неспокій і кашель. Сироваткові рівні еналаприлату, у 100 і 200 разів вищі, ніж зазвичай, спостерігаються після застосування терапевтичних доз еналаприлу 300 мг і 440 мг, відповідно.

Як і у разі застосування інших дигідропіридинів, передозування лерканідипіном може викликати надмірну периферичну вазодилатацію з вираженою гіпотензією і рефлекторною тахікардією. Однак у разі надзвичайно високих доз периферична селективність може втрачатися, спричиняючи брадикардію. Найпоширенішими побічними реакціями, пов'язаними з передозуванням, були гіпотензія, запаморочення, головний біль та серцебиття.

Лікування при передозуванні еналаприлу і лерканідипіну. Рекомендованим лікуванням передозування еналаприлом є внутрішньовенне інфузійне введення фізіологічного розчину. Якщо виникає гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. Можна використовувати внутрішньовенне введення ангіотензину II та/або катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід вжити заходів щодо виведення еналаприлу малеату з організму (наприклад викликати блювання, промити шлунок, ввести адсорбенти і сульфат натрію). Еналаприлат можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу. Використання кардіостимулятора показане при брадикардії, резистентній до терапії. Слід постійно контролювати показники життєво важливих функцій організму, рівень електролітів та креатиніну сироватки крові.

При передозуванні лерканідипіном у разі розвитку тяжкої гіпотензії, брадикардії і втрати свідомості може бути корисною підтримка серцево-судинної діяльності шляхом внутрішньовенного введення атропіну з метою уникнення брадикардії.

З огляду на тривалу фармакологічну дію лерканідипіну, стан пацієнта, який прийняв надмірну дозу, потрібно контролювати щонайменше 24 години. Інформації щодо ефективності діалізу, немає. Оскільки препарат має високу ліпофільність, рівень лерканідипіну в плазмі крові не є інформативним щодо ступеня передозування. Діаліз неефективний.

### **Побічні реакції.**

Безпеку препарату Коріпрен оцінювали в ході п'яти подвійно сліпих контрольованих клінічних досліджень і в двох довгострокових відкритих розширених фазах. Загалом 1141 пацієнт отримував препарат у дозах 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг та 20 мг/20 мг. Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні Коріпрену, відповідають таким при застосуванні діючих речовин цього препарату окремо. Побічні реакції, що найчастіше виникають в ході лікування препаратом Коріпрен: кашель (4,03 %), запаморочення (1,67 %) і головний біль (1,67 %).

У наведеній нижче таблиці представлено небажані реакції, виявлені у клінічних дослідженнях застосування препарату у таких дозах 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг та 20 мг/20 мг, для яких існує причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату. Небажані реакції подано за системно-органими класами MedDRA за такою частотою виникнення: дуже часті (>1/10), часті (≥1/100 - <1/10), нечасті (≥1/1000 - <1/100), поодинокі (≥1/10000 - <1/1000), рідкісні (<1/10000) та невідомо (не можна визначити за наявними даними).

<b>З боку крові і лімфатичної системи</b>	
Нечасті:	Тромбоцитопенія
Поодинокі:	Зниження рівня гемоглобіну
<b>З боку імунної системи</b>	
Поодинокі:	Підвищена чутливість
<b>З боку обміну речовин і харчування</b>	
Нечасті:	Гіперкаліємія
<b>З боку психіки</b>	
Нечасті:	Тривожність
<b>З боку нервової системи</b>	
Часті:	Запаморочення, головний біль
Нечасті:	Постуральне запаморочення
<b>З боку органів слуху та рівноваги</b>	
Нечасті:	Порушення просторової орієнтації (вертиго)
Поодинокі:	Шум у вухах
<b>З боку серця</b>	
Нечасті:	Тахікардія, відчуття серцебиття
<b>Судинні розлади</b>	
Нечасті:	Гіперемія, гіпотензія
Поодинокі:	Судинна недостатність
<b>З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння</b>	

Часті:	Кашель
Поодинокі:	Сухість у горлі, орофарингеальний біль
<b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>	
Нечасті:	Біль у животі, запор, нудота
Поодинокі:	Диспепсія, набряк губ, розлади мовлення, діарея, сухість у роті, гінгівіт
<b>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</b>	
Нечасті:	Підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня АСТ
<b>З боку шкіри і підшкірної клітковини</b>	
Нечасті:	Почервоніння шкіри
Поодинокі:	Ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, дерматит, висипи, кропив'янка
<b>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</b>	
Нечасті:	Біль у суглобах (артралгія)
<b>З боку нирок і сечовивідних шляхів</b>	
Нечасті:	Прискорене сечовипускання (полакіурія)
Поодинокі:	Ніктурія, поліурія
<b>З боку статевих органів та молочних залоз</b>	
Поодинокі:	Еректильна дисфункція
<b>Ускладнення загального характеру та реакції у місці введення</b>	
Нечасті:	Астенія, втома, відчуття жару, периферичні набряки

*Про небажані явища, що виникали лише у одного пацієнта, повідомлялося з частотою «поодинокі».*

*Побічні реакції, що стосуються діючих речовин препарату окремо.*

Побічні реакції, про які повідомлялося при використанні одного з компонентів (еналаприлу або лерканідипіну) препарату окремо, можуть бути потенційними побічними ефектами комбінованого препарату, навіть якщо вони не спостерігалися в клінічних випробуваннях або протягом періоду післяреєстраційного застосування.

#### Еналаприл

Нижче зазначено побічні реакції, пов'язані з прийомом еналаприлу.

*З боку кровоносної та лімфатичної системи:*

нечасті: анемія (включаючи апластичну та гемолітичну форми);

поодинокі: нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функцій кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*З боку ендокринної системи:*

невідомо: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

*З боку метаболізму та травної системи:*

нечасті: гіпоглікемія.

*З боку психіки:*

часті: депресія;

нечасті: сплутаність свідомості, нервозність;

поодинокі: аномальні сновидіння, порушення сну.

*З боку нервової системи:*

дуже часто: запаморочення;

часто: головний біль, непритомність, зміна смаку.

нечасто: сонливість, парестезія, вертиго.

*З боку органів зору:*

дуже часті: затуманення зору.

*З боку серця:*

часті: біль у грудях, порушення ритму, тахікардія;

нечасті: серцебиття, інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу\*, ймовірно, на тлі тяжкої артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку судинної системи:*

часті: гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію);

нечасті: припливи, ортостатична гіпотензія.

\*Частота виникнення була порівнянною з такою в групі плацебо і контрольних групах активного лікування в клінічних випробуваннях.

*З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні порушення:*

дуже часті: кашель;

часті: диспное;

нечасті: ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма;

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

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

дуже часті: нудота;

часті: діарея, біль у животі;

нечасті: непрохідність кишечника, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, виразкова хвороба;

поодинокі: стоматит/афтозний стоматит, глосит;

рідкісні: ангіоневротичний набряк кишечника.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:*

поодинокі: печінкова недостатність, гепатит гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатит, включаючи некроз, холестаза (включаючи жовтяницю).

*З боку шкіри та підшкірних тканин:*

часті: висипання, гіперчутливість/ ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані;

нечасті: гіпергідроз, свербіж, кропив'янка, алопеція;

поодинокі: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфолювативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пухирчатка, еритродермія.

Симптоматичний комплекс, який може включати деякі або всі із нижчезазначених симптомів: може спостерігатися гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, наявність антинуклеарних антитіл (ANA), підвищена швидкість осідання еритроцитів (ESR), еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, світлочутливість або інші дерматологічні прояви.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

нечасті: ниркова недостатність, ниркові пошкодження, протеїнурія;

поодинокі: олігурія.

*З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини:*

нечасті: м'язові спазми.

*З боку статеві системи та молочних залоз:*

нечасті: імпотенція;

поодинокі: гінекомастія.

*Загальні порушення:*

дуже часті: астенія;

часті: втома;

нечасті: загальне нездужання, гарячка.

*Зміни лабораторних показників:*

часті: гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну;

нечасті: підвищення сечовини в крові, гіпонатріємія;

поодинокі: підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові.

-

Лерканідипін

Побічні реакції, про які найбільш часто повідомлялося в ході клінічних досліджень та постмаркетингового досвіду, – це головний біль, запаморочення, периферичний набряк, тахікардія, прискорене серцебиття і припливи.

*З боку імунної системи:*

рідкісні: гіперчутливість.

*З боку нервової системи:*

часті: головний біль.

нечасті: запаморочення.

поодинокі: сонливість, непритомність.

*З боку серця:*

часті: тахікардія, прискорене серцебиття;

поодинокі: стенокардія.

*З боку судинної системи:*

часті: припливи;

нечасті: гіпотензія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

нечасті: нудота, диспепсія, біль у животі.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:*

нечасті: висипання, свербіж;

поодинокі: кропив'янка;

невідомо: ангіоневротичний набряк<sup>1</sup>.

*З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини:*

нечасті: міалгія.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

нечасті: поліурія;

поодинокі: полакіурія.

*Загальні порушення:*

часті: периферичний набряк;

нечасті: астенія, підвищена втомлюваність;

поодинокі: біль у грудях.

<sup>1</sup>Спонтанні повідомлення про побічні реакції у постмаркетинговий період.

Деякі дигідропіридини в рідких випадках можуть призводити до виникнення прекардіального болю або стенокардії. Дуже рідко у пацієнтів зі стенокардією в анамнезі можуть виникати підвищення частоти, тривалості та тяжкості цих нападів. Існують повідомлення про поодинокі випадки інфаркту міокарда.

Лерканідипін не впливає на рівень цукру в крові або рівень ліпідів у сироватці крові.

### ***Термін придатності.***

2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла і вологи при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці поза їх полем зору.

### **Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері. По 1, 2 або 4 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Рекордати Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія.

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Italy.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Via M. Чівіталі 1, 20148, Мілан, Італія.

Via M. Civitali 1, 20148 Milan, Italy.