МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001184- 16 12 16
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Корипрен®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Корипрен®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Лерканидипин+Эналаприл

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

действующие вещества: лерканидипина гидрохлорид 10 мг + эналаприла малеат 10 мг или лерканидипина гидрохлорид 10 мг + эналаприла малеат 20 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 102 мг / 92 мг, целлюлоза микрокристаллическая 40 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 20 мг, повидон-К30 8 мг, натрия гидрокарбонат 8 мг, магния стеарат 2 мг;

состав оболочки: дозировка 10 мг+10 мг: опадрай белый (02F29056) 6 мг [гипромеллоза-5cP 3,825 мг, титана диоксид (Е171) 1,275 мг, тальк 0,3 мг, макрогол-6000 0,6 мг];

дозировка 10 мг+20 мг: опадрай желтый (02F22330) 6 мг [гипромеллоза-5cP 3,825 мг, титана диоксид (Е171) 1,139 мг, тальк 0,3 мг, макрогол-6000 0,6 мг, краситель хинолиновый желтый (Е104) 0,121 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,015 мг].

Описание

Дозировка 10 мг+10 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые

пленочной оболочкой белого цвета; на поперечном разрезе ядро светло-желтого цвета.

Дозировка 10 мг + 20 мг: Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета; на поперечном разрезе ядро светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензин-превращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов)

Код АТХ: C09BB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат представляет собой комбинацию ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)*(эналаприл)* и блокатора «медленных» кальциевых каналов (БМКК) *(лерканидипин)*, двух антигипертензивных компонентов с комплементарным механизмом действия, направленным на контроль артериального давления у больных с первичной артериальной гипертензией.

Лерканидипин

Лерканидипин - производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный поток кальция в сердечные клетки и клетки гладкой мускулатуры сосудов. Механизм антигипертензивного действия обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкие мышцы сосудов, в результате чего снижается общее периферическое сосудистое сопротивление. Несмотря на короткий период полувыведения из плазмы крови, лерканидипин обладает длительной антигипертензивной активностью, обусловленной высоким коэффициентом распределения в мембране, и лишен отрицательного инотропного эффекта в связи с его высокой сосудистой селективностью.

В связи с тем, что вызванная лерканидипином вазодилатация возникает постепенно, острая гипотензия с рефлекторной тахикардией у пациентов с артериальной гипертензией возникала нечасто.

Как и в случае с другими асимметричными молекулами 1,4-дигидропиридинов, антигипертензивная активность лерканидипина свойственна в основном его S-энантиомеру (оптическому изомеру).

Эналаприл

Эналаприл – ингибитор АПФ, подавляет образование ангиотензина II и устраняет его сосудосуживающее действие. Эналаприл снижает артериальное давление, в положении лежа и стоя, не вызывая увеличения частоты сердечных сокращений. В связи с тем, что АПФ идентичен кининазе II, эналаприл также может подавлять деградацию брадикинина, пептида с выраженным вазодилатирующим действием. Однако, роль данного механизма в терапевтическом эффекте эналаприла остается неясной.

Несмотря на то, что механизм, в соответствии с которым эналаприл снижает артериальное давление, в основном обусловлен подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эналаприл проявляет свои антигипертензивные свойства даже у больных с низким содержанием ренина. Эналаприл снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку и преднагрузку на сердце. Эналаприл снижает давление заклинивания легочных капилляров. После приема эналаприла, несмотря на усиление кровообращения в почках, скорость клубочковой фильтрации оставалась прежней. Симптоматическая ортостатическая гипотензия возникает нечасто. У некоторых больных может потребоваться несколько недель лечения для постепенного снижения артериального давления до оптимальных показателей. Быстрого повышения артериального давления после резкого прекращения приема эналаприла отмечено не было. В популяции больных с заболеваниями почек при наличии или отсутствии сахарного диабета после приема эналаприла наблюдается снижение

альбуминурии, выведения иммуноглобулина класса G (IgG) с мочой и снижение содержания общего количества белка в моче. Эффективное подавление активности АПФ обычно происходит в течение 2-4 часов после однократного перорального приема эналаприла. Появление антигипертензивного эффекта наблюдается, как правило, спустя один час с максимальным снижением артериального давления через 4-6 часов после приема лекарственного препарата. Продолжительность действия зависит от дозы, но в рекомендованном диапазоне доз гемодинамический эффект сохраняется в течение минимум 24 часов.

Фармакокинетика

Не наблюдается никаких фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении лерканидипина и эналаприла.

Лерканидипин

- ***всасывание:*** лерканидипин всасывается полностью (в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)) после приема внутрь. При «первичном прохождении» через печень, вследствие высокого метаболизма, абсолютная биодоступность при приеме внутрь после еды составляет приблизительно 10%, при приеме натощак биодоступность уменьшается на 1/3. Биодоступность после применения лерканидипина увеличивается в 4 раза, если препарат принимается не позднее 2 часов после приема жирной пищи. Поэтому препарат следует принимать не ранее чем за 15 минут до еды. Максимальная концентрация лерканидипина в плазме крови (C_{max}) наблюдается через 1,5-3 часа. Не кумулирует при повторном применении. Терапевтическое действие лерканидипина сохраняется на протяжении 24 часов.

Концентрация лерканидипина в плазме крови при приеме внутрь находится в не прямо пропорциональной зависимости от дозировки (нелинейная зависимость). При приеме 10 мг, 20 мг или 40 мг максимальная концентрация

лерканидипина в плазме крови определялась в соотношении 1:3:8 соответственно, и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) - в соотношении 1:4:18, что предполагает прогрессирующую сатурацию при «первичном прохождении» через печень. Соответственно, биодоступность увеличивается с увеличением дозы.

- ***распределение:*** распределение лерканидипина из плазмы крови в ткани и органы происходит быстро и интенсивно. Связывание лерканидипина с белками плазмы крови превышает 98%. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью содержание белков плазмы уменьшено, поэтому свободная фракция лерканидипина может быть увеличена.
- ***метаболизм:*** лерканидипин метаболизируется с помощью изофермента печени CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов.
- ***выведение:*** препарат в неизменном виде практически не обнаруживается в моче и каловых массах. Около 50% принятой дозы лерканидипина выводится почками, среднее значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) лерканидипина составляет 8-10 часов.

У пациентов пожилого возраста и пациентов с легкой или средней степени тяжести почечной недостаточностью или с легкой или средней степени выраженности печеночной недостаточностью фармакокинетические параметры лерканидипина такие же, как у общей группы пациентов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов, находящихся на гемодиализе, была отмечена более высокая концентрация лекарственного препарата (приблизительно на 70%) в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с печеночной недостаточностью (от средней до тяжелой) системная биодоступность лерканидипина увеличена, так как препарат метаболизируется преимущественно в печени.

Эналаприл

- ***всасывание:*** процент всасывания эналаприла после приема внутрь составляет около 60%. Cmax эналаприла в плазме крови наблюдается через 1 час. Прием пищи не влияет на всасывание эналаприла.

- ***распределение и метаболизм:*** при приеме внутрь эналаприл быстро гидролизуется до эналаприлата, который оказывает ингибирующее действие на АПФ. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается примерно через 4 часа после приема препарата. Период полувыведения (эффективный полупериод) эналаприлата после многократного перорального приема эналаприла составляет 11 часов. Связывание эналаприла с белками плазмы крови не превышает 60 %.

- ***выведение:*** Выведение эналаприлата осуществляется преимущественно через почки. Компонентами выведения являются эналаприлат, составляющий приблизительно 40% от принятой дозы, и эналаприл в неизмененном виде (приблизительно 20%).

У пациентов с почечной недостаточностью длительность действия эналаприла и эналаприлата увеличивается.

У пациентов с легкой или средней степени тяжести почечной недостаточностью (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) при приеме 5 мг эналаприла один раз в сутки, стадия плато площади под кривой «концентрация-время» (AUC) эналаприлата удвоена по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина $\leq$ 30 мл/мин) площадь под кривой «концентрация-время» увеличивается примерно в 8 раз. В такой стадии почечной недостаточности $T_{1/2}$ эналаприлата увеличивается при приеме многократных доз эналаприла малеата, и время достижения стадии плато площади под кривой «концентрация-время» удлиняется.

Эналаприлат может быть удален из общего кровотока посредством гемодиализа. Диализный клиренс составляет 62 мл/мин.

Показания к применению

Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг).

Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг).

Противопоказания для применения

- повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и другим БМКК, производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата;

- обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана;

- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;

- наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек, в том числе – в анамнезе;

- у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 $м^2$) на фоне применения препаратов, содержащих алискирен;

- нестабильная стенокардия;

- в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда;

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе;

- тяжелая печеночная недостаточность;

- одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), а также циклоспорином и грейпфрутовым соком;

- ангионевротический отек на фоне применения ингибиторов АПФ (в анамнезе);

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;

- детский возраст (до 18 лет);

- беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции.

С осторожностью

- синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца);

- левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца;

- почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин);

- реноваскулярная гипертензия;

- цереброваскулярные заболевания;

- состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует);

- печеночная недостаточность;

- угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз);

- тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в том числе, склеродермия, системная красная волчанка);

- одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом,

прокаинамидом;

- одновременное применение с индукторами CYP3A4 (например, *фенитоин, карбамазепин, рифампицин)*;

- сахарный диабет;

- хирургические вмешательства и общая анестезия;

- пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли;

- гиперкалиемия;

- одновременное применение с препаратами лития;

- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен;

- анафилактоидные реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых;

- анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности;

- пациенты негроидной расы;

- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в том числе диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков;

- первичный гиперальдостеронизм.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Корипрен® противопоказано во время беременности, а также женщинам способным к деторождению и не пользующимся

надежными средствами контрацепции.

Эналаприл

Эналаприл проникает через плаценту. Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевание или гибель плода или новорожденного при назначении во II и III триместрах беременности. Известно, что применение ингибиторов АПФ сопровождалось отрицательным воздействием на плод и новорожденного, включая развитие артериальной гипотензии, почечной недостаточности, гиперкалиемии и/или гипоплазии костей черепа у новорожденного. Возможно развитие олигогидрамниона, по-видимому, вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить развитию контрактуры конечностей, деформации костей черепа, включая его лицевую часть, гипоплазии легких. Тератогенный эффект при применении ингибиторов АПФ (эналаприл) в первом триместре не доказан, однако не стоит исключать эту возможность. Новорожденные, чьи матери принимали препарат, должны тщательно наблюдаться в отношении выявления артериальной гипотензии.

Пациентки, находящиеся на терапии ингибиторами АПФ при планировании беременности должны перейти на альтернативные схемы гипотензивного лечения. При установлении факта беременности прием ингибиторов АПФ должен быть немедленно прекращен. При необходимости следует назначить альтернативную терапию.

Лерканидипин

Тератогенный эффект лерканидипина у животных отсутствует, однако он наблюдался при применении других препаратов из группы дигидропиридинов. Клинические данные о применении лерканидипина при беременности отсутствуют. Противопоказано применение препарата у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции.

Лактация

Противопоказано применение Корипрена® в период грудного вскармливания, так как эналаприл и его основной метаболит – эналаприлат проникают в грудное молоко. Сведения об экскреции лерканидипина в грудное молоко отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком.

Препарат Корипрен® не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла.

Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Корипрен® в дозе 10 мг+10 мг.

Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Корипрен® в дозе 10 мг+20 мг.

Дозу препарата выбирает врач.

Побочное действие

Обзор данных по профилю безопасности

Безопасность препарата Корипрен® оценивалась в пяти двойных слепых контролируемых клинических исследованиях и в двух долгосрочных открытых исследованиях длительного лечения. В общей сложности препарат Корипрен® в дозах 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг и 20 мг/20 мг получал 1141 пациент. Побочные эффекты, наблюдавшиеся при комбинированной терапии, были схожи с побочными эффектами, уже зарегистрированными при применении отдельных компонентов. Наиболее часто наблюдавшиеся

нежелательные реакции во время терапии препаратом Корипрен® включали кашель (4,03%), головокружение (1,67%) и головную боль (1,67%).

Сводная таблица нежелательных реакций

В приведённой ниже таблице представлены нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата Корипрен®, применявшегося в дозах 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг и 20 мг/20 мг, для которых с достаточными основаниями можно предполагать наличие причинно-следственной связи; эти явления представлены по классам систем органов MedDRA и частоте с использованием следующих категорий: очень часто (> 1/10), часто (≥1/100 - <1/10), нечасто (≥1/1000 - <1/100), редко (≥1/10 000 - < 1/1000), очень редко (<1/10 000) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	
Нечасто:	Тромбоцитопения
Редко:	Снижение концентрации гемоглобина
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко:	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны метаболизма и питания	
Нечасто:	Гиперкалиемия
Психические нарушения	
Нечасто:	Тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто:	Головокружение, головная боль
Нечасто:	Постуральное головокружение
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта	
Нечасто:	Вертиго
Редко:	Тиннитус

Нарушения со стороны сердца	
Нечасто:	Тахикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто:	Гиперемия, артериальная гипотензия
Редко:	Коллапс
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто:	Кашель
Редко:	Сухость в глотке, боль в ротоглотке
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Нечасто:	Боль в животе, запор, тошнота
Редко:	Диспепсия, отёк губ, нарушения со стороны языка, диарея, сухость во рту, гингивит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто:	Повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Нечасто:	Эритема
Редко:	Ангионевротический отёк, отёчность лица, дерматит, сыпь, крапивница
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	
Нечасто:	Артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто:	Поллакиурия
Редко:	Никтурия, полиурия
Нарушения со стороны половой системы и молочных желёз	
Редко:	Эректильная дисфункция
Общие нарушения и нарушения в области введения препарата	

Нечасто:	Астения, усталость, чувство жара, периферические отеки

Побочные эффекты, наблюдавшиеся только у одного пациента, указаны в категории «редко».

Дополнительная информация по отдельным компонентам

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении одного из отдельных компонентов (эналаприла или лерканидипина), также могут являться потенциальным побочным эффектом препарата Корипрен®, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях или в ходе постмаркетингового наблюдения.

Монотерапия эналаприлом

При применении эналаприла зарегистрированы следующие нежелательные лекарственные реакции:

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:

Нечасто: анемия (включая апластическую и гемолитическую)

Редко: нейтропения, снижение концентрации гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Неизвестно: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

Нечасто: гипогликемия

Нарушения со стороны нервной системы и психические расстройства:

Часто: головная боль, депрессия

Нечасто: спутанность сознания, сонливость, инсомния, нервозность, парестезия, вертиго

Редко: патологические сновидения, нарушения сна

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень часто: расфокусированность зрения

Нарушения со стороны сердца и сосудов:

Очень часто: головокружение

Часто: артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия

Нечасто: ортостатическая гипотензия, ощущение сильного сердцебиения, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения*, возможно обусловленное чрезмерной гипотензией у пациентов из группы высокого риска

Редко: синдром Рейно

* Частота явлений была схожа с частотой в группах плацебо и активного контроля в клинических исследованиях.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Очень часто: кашель

Часто: одышка

Нечасто: ринорея, боль в глотке и охриплость голоса, бронхоспазм / астма

Редко: лёгочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота

Часто: диарея, боль в животе, нарушение вкуса

Нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение стенок желудка, сухость во рту, пептическая язва

Редко: стоматит / афтозные язвы, глоссит

Очень редко: кишечный ангионевротический отёк

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: печеночная недостаточность, гепатит - гепатоцеллюлярный или холестатический, гепатит, включая некроз печени, холестаз (включая желтуху)

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Часто: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отёк: регистрировался ангионевротический отёк лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани

Нечасто: диафорез, зуд, крапивница, алопеция

Редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия

Сообщалось о случаях регистрации симптомокомплекса, который может включать некоторые или все перечисленные ниже явления: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия / миозит, артралгия / артрит, положительный результат анализа на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Возможна сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия

Редко: олигурия

Нарушения со стороны половой системы и молочных желёз:

Нечасто: импотенция

Редко: гинекомастия

Общие нарушения и нарушения в области введения препарата:

Очень часто: астения

Часто: усталость

Нечасто: спазмы мышц, приливы, тиннитум, недомогание, лихорадка

Результаты обследований:

Часто: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке

Нечасто: повышение концентрации мочевины в крови, гипонатриемия

Редко: повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина в сыворотке.

Монотерапия лерканидипином

Нежелательные лекарственные реакции, наиболее часто наблюдавшиеся в контролируемых клинических исследованиях, включали головную боль, головокружение, периферические отеки, тахикардию, ощущение сильного сердцебиения и гиперемию (каждое из явлений наблюдалось менее чем у 1% пациентов).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: гиперчувствительность

Психические нарушения

Редко: сонливость

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головная боль, головокружение

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия, ощущение сильного сердцебиения

Редко: стенокардия

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: гиперемия

Очень редко: синкопальное состояние

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко: тошнота, диспепсия, диарея, боль в животе, рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Редко: сыпь

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Редко: миалгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: полиурия

Общие нарушения и нарушения в области введения препарата

Нечасто: периферические отеки

Редко: астения, усталость

На основании спонтанных сообщений, полученных в ходе постмаркетингового наблюдения, были идентифицированы следующие очень редкие (<1/10 000) нежелательные реакции: гипертрофия дёсен, обратимое повышение активности трансаминаз в сыворотке, артериальная гипотензия, учащенное мочеиспускание и боль в грудной клетке.

При применении некоторых дигидропиридинов в редких случаях возможно развитие боли в грудной клетке с прекордиальной локализацией или стенокардии. В очень редких случаях у пациентов с ранее существовавшей стенокардией возможно увеличение частоты, длительности или тяжести этих приступов. Возможны изолированные случаи инфаркта миокарда.

Лерканидипин, по-видимому, не обладает никакими неблагоприятными эффектами в отношении уровней глюкозы в крови или липидов сыворотки.

Передозировка

В ходе постмаркетингового применения зарегистрирован ряд случаев преднамеренной передозировки, при которых потребовалась госпитализация; пациенты принимали эналаприл / лерканидипин в дозах от 100 до 1000 мг (каждый препарат). Симптомы, о которых сообщалось (снижение систолического артериального давления, брадикардия, беспокойство, сонливость и боль в боку), также могли быть обусловлены сопутствующим применением высоких доз других препаратов (например, β-блокаторов). Передозировка может вызвать состояния, обусловленные передозировкой любого из действующих веществ.

Лерканидипин:

Симптомы: периферическая вазодилатация с выраженным снижением АД и рефлекторной тахикардией, рвота.

Лечение: лечение симптоматическое. В случае развития гипотензии пациентов следует поместить в позу лежа на спине, на плоской поверхности, с ногами, приподнятыми на 25-30 см. Выбор метода лечения зависит от степени передозировки и от наблюдаемых симптомов. Применяют следующие методы оказания медицинской помощи: промывание желудка, прием высоких доз катехоламинов, фуросемида, сердечных гликозидов и плазмозаменителей, активированного угля, слабительных средств и внутривенное введение допамина. Также для предотвращения развития брадикардии возможно внутривенное введение атропина. Учитывая длительное фармакологическое действие лерканидипина, за сердечно-сосудистым статусом пациентов с передозировкой необходимо наблюдать в течение по крайней мере 24 часов. В настоящее время отсутствуют сведения о значении диализа. Поскольку этот препарат характеризуется высокой липофильностью, его уровни в плазме с высокой вероятностью не будут указывать на длительность фазы риска. Диализ может быть не эффективен.

Эналаприл:

Симптомы: основной признак передозировки – выраженное снижение АД, начинающееся примерно через 6 часов после приёма таблеток, которое сопровождается блокадой РААС и каталепсией. Также может развиться коллапс, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревога и кашель.

Лечение: лечение симптоматическое. В случае развития гипотензии пациентов следует поместить в позу лежа на спине, на плоской поверхности, с ногами, приподнятыми на 25-30 см. В тяжелых случаях рекомендуется внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида и, если это возможно, внутривенное введение катехоламинов. Если

симптомы передозировки развились сразу после приема препарата, необходимо вызвать рвоту, провести промывание желудка и принять препараты из группы адсорбирующих средств или натрия сульфат. Эналаприлат может быть выведен из кровеносного русла при помощи гемодиализа. При резистентной к терапии брадикардии показано применение искусственного водителя ритма. Необходим длительный мониторинг показателей жизненно важных функций, электролитов сыворотки и креатинина.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Антигипертензивный эффект препарата может потенцироваться при одновременном применении с другими препаратами с аналогичным эффектом, такими как диуретики, бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы и другими. Кроме того, при совместном применении возможны следующие эффекты, наблюдавшиеся с каждым из действующих веществ, входящих в состав фиксированной комбинации:

Лерканидипин:

Ингибиторы CYP3A4/циклоспорин/грейпфрутовый сок

Препарат нельзя принимать *в* сочетании с ингибиторами CYP3A4, такими как *кетоконазол, интраконазол, ритонавир, эритромицин, тролеандомицин* и другими, с *циклоспорином* и грейпфрутовым соком (увеличивают концентрацию препарата в крови и приводят к потенцированию антигипертензивного эффекта).

Субстраты CYP3A4

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном приеме с такими препаратами как *терфенадин, астемизол* и III классом антиаритмических препаратов (например, *амиодарон)* и антиаритмическим препаратом I класса *хинидин.*

Индукторы CYP3A4

Одновременный прием с противосудорожными препаратами (например, *фенитоин, карбамазепин)* и *рифамицином* может привести к снижению антигипертензивного эффекта лерканидипина. В связи с этим, необходимо чаще чем обычно контролировать артериальное давление.

Дигоксин

Прием *дигоксина* должен быть под тщательным контролем с целью выявления клинических симптомов токсичности дигоксина.

Мидазолам

У здоровых добровольцев сопутствующий приём *мидазолама* в дозе 20 мг внутрь усиливал всасывание лерканидипина (примерно на 40%), при этом замедляя скорость всасывания (t_{max} увеличивалось с 1,75 до 3 часов). Изменений концентраций мидазолама при этом не происходило.

Метопролол

Метопролол уменьшает биодоступность лерканидипина на 50%, в то время как биодоступность метопролола остается неизменной. Этот эффект может быть обусловлен уменьшением печеночного кровотока под воздействием β-блокаторов, в связи с чем его можно ожидать и при применении других представителей данного класса лекарственных средств. Тем не менее, лерканидипин можно безопасно применять одновременно с блокаторами β-адренергических рецепторов.

Циметидин

Циметидин в дозе 800 мг в день не приводит к значительным изменениям содержания и концентрации лерканидипина в сыворотке крови, однако при подобном сочетании требуется особая осторожность, так как при более высоких дозах циметидина биодоступность лерканидипина, а, следовательно, и его антигипертензивный эффект, может возрастать.

Флуоксетин

Флуоксетин не оказывает никакого влияния на фармакокинетику

лерканидипина.

Симвастатин

В случае приема препарата с *симвастатином*, препарат следует принимать утром, а симвастатин – вечером.

Варфарин

Прием лерканидипина одновременно с *варфарином* в дозе 20 мг натощак не оказывает влияния на фармакокинетику последнего.

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку он может усиливать эффект антигипертензивных препаратов, представляющих собой вазодилататоры.

Эналаприл:

Двойная блокада РААС

Данные клинических исследований говорят о том, что двойная блокада РААС при сочетанном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается более высокой частотой таких нежелательных явлений как гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией каким-либо одним препаратом, действующим в отношении РААС.

Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

Ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, индуцированную диуретиками. Одновременный прием препарата с солями калия, с калийсберегающими диуретиками (*спиронолактон, триамтерен, эплеренон, амилорид),* ингибиторами АПФ, ангиотензина II рецепторов антагонистами, нестероидными противовоспалительными препаратами, гепаринами (низкомолекулярными или нефракционированными), *циклоспорином, такролимусом* и *триметопримом*, увеличивает риск

развития гиперкалиемии.

Препараты лития

Не рекомендуется применять одновременно с солями лития, поскольку при сопутствующем применении препаратов лития и ингибиторов АПФ отмечались обратимые увеличения концентраций лития в сыворотке и проявления токсичности. Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может приводить к дальнейшему увеличению уровней лития, повышая риск связанной с этим токсичности при применении ингибиторов АПФ. Если прием такой комбинации необходим, то проводят тщательный контроль, содержания лития в сыворотке крови.

Антидиабетические препараты

Одновременный прием с *антидиабетическими препаратами* (как пероральными, так и инсулинами), в особенности у пациентов с нарушением функции почек, может вызвать развитие гипогликемии на первой неделе лечения.

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Диуретики (петлевые и тиазидные) при предшествующем применении могут вызвать уменьшение ОЦК и таким образом повысить риск выраженного снижения АД при лечении препаратом. Гипотензивные эффекты могут быть ослаблены путём отмены диуретика, увеличением объёма потребляемой жидкости или увеличением потребления соли, либо путём использования более низкой дозы эналаприла при начале терапии.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

Длительное применение *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), может снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Как НПВП, так и ингибиторы АПФ (эналаприл) способствуют повышению содержания калия в крови, что может привести к нарушению функции почек. Как правило, эти эффекты носят обратимый характер. В редких случаях

возможно развитие острой почечной недостаточности, в особенности у пациентов с нарушением функции почек (в частности, у пожилых, либо при гиповолемии, в том числе на фоне терапии диуретиками). Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении подобной комбинации у пациентов с нарушением функции почек. Следует обеспечить адекватное восполнение потери жидкости и рассмотреть необходимость мониторинга функции почек как сразу после начала подобной сопутствующей терапии, так и периодически после этого.

Баклофен

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект.

Циклоспорин

Циклоспорин увеличивает риск гиперкалиемии.

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя, поскольку *этанол* усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Трициклические антидепрессанты / антипсихотические препараты / препараты для анестезии / наркотические средства

Одновременное применение трициклических антидепрессантов, антипсихотических препаратов, препаратов для анестезии и наркотических средств с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению АД.

Кортикостероиды

Кортикостероиды (кроме гидрокортизона в качестве заместительной терапии при болезни Аддисона) снижают антигипертензивный эффект (задержка жидкости с последующим увеличением ОЦК).

Прочие антигипертензивные препараты

Совместное применение с *другими гипотензивными средствами* может усилить антигипертензивный эффект эналаприла. Совместное применение с *нитроглицерином* и другими нитратами и вазодилататорами приводит к еще более выраженному снижению АД.

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаинамид

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаинамид могут привести к повышенному риску возникновения лейкопении.

Антациды

Антациды способствуют снижению биодоступности ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β-блокаторы

Эналаприл может применяться одновременно с *ацетилсалициловой кислотой* в кардиологических дозировках (в качестве антиагрегантного средства), *тромболитиками и β-блокаторами.*

Препараты золота

При одновременном применении с препаратом *золота* (натрия ауротиомалат) внутривенно возможно развитие побочного действия (включая гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и гипотензию).

Особые указания

Особого внимания при лечении гипертонии требуют пациенты:

- с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.);
- с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Симптоматическая гипотензия

У пациентов с неосложнённым течением артериальной гипертензии симптоматическая гипотензия встречается редко. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих эналаприл, вероятность развития симптоматической гипотензии наиболее высока при снижении объёма циркулирующей жидкости, например, на фоне терапии диуретиками, а также при ограничении потребления соли, при диализе, при диарее или

рвоте. Отмечались случаи симптоматической гипотензии у пациентов с сердечной недостаточностью, как при наличии почечной недостаточности, так и без неё. Наиболее высока вероятность её развития на более тяжёлых стадиях сердечной недостаточности, при которых требуется применение высоких доз петлевых диуретиков, а также имеется гипонатриемия и функциональное нарушение функции почек. У этих пациентов терапию следует начинать под медицинским наблюдением; кроме того, требуется тщательное наблюдение каждый раз при коррекции дозы эналаприла и/или диуретика. Аналогичный подход потенциально целесообразен и в отношении пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, поскольку избыточное снижение артериального давления у них может привести к развитию инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

При развитии гипотензии пациента следует поместить в положение лёжа и, при необходимости, внутривенно ввести физиологический раствор. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему приёму препарата; как правило, после повышения артериального давления в связи с восполнением объёма циркулирующей жидкости приём препарата можно продолжить.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью при нормальном или сниженном артериальном давлении приём эналаприла может сопровождаться дополнительным снижением системного артериального давления. Этот эффект является ожидаемым и, как правило, не является поводом для отмены терапии. Если гипотензия сопровождается симптоматикой, может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или эналаприла.

Дисфункция левого желудочка и ишемическая болезнь сердца

Хотя в исследованиях с гемодинамическим контролем не было выявлено нарушения функции левого желудочка, следует соблюдать осторожность

при применении антагонистов кальция у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Было высказано предположение о возможном увеличении сердечно-сосудистого риска при применении некоторых короткодействующих антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Хотя лерканидипин является препаратом длительного действия, следует соблюдать осторожность у подобных пациентов.

В некоторых случаях некоторые антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут вызывать боль в прекордиальной области или приводить к появлению стенокардии. В очень редких случаях пациенты, у которых исходно имеется стенокардия, могут отметить увеличение частоты, длительности или тяжести приступов. Могут также отмечаться отдельные случаи инфаркта миокарда.

Нарушение функции почек

Особую осторожность необходимо соблюдать на начальных стадиях лечения пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина более 30 мл/мин). В рамках стандартной медицинской помощи у подобных пациентов необходимо контролировать содержание калия и креатинина в сыворотке.

При приёме эналаприла, в особенности у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью или при заболеваниях почек, включая стеноз почечной артерии, отмечалось развитие почечной недостаточности. В случае быстрого выявления и начала адекватного лечения, почечная недостаточность, развивающаяся на терапии эналаприлом, как правило, является обратимой.

У некоторых пациентов с гипотензией без исходно существующих заболеваний почек отмечались случаи повышения концентраций мочевины и креатинина в крови при одновременном применении эналаприла и диуретика. Может потребоваться снижение дозы эналаприла и/или его отмена. В подобной ситуации следует исключить наличие стеноза почечной артерии.

Реноваскулярная гипертензия

Пациенты с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки особенно подвержены риску развития гипотензии или почечной недостаточности вследствие приема ингибиторов АПФ. Для данной группы пациентов лечение должно проходить под строгим контролем врача, с тщательным подбором дозы и назначением низких доз препарата. Перед началом и в процессе лечения необходимо проводить контроль функции почек.

Печеночная недостаточность

Особую осторожность следует соблюдать на начальных стадиях лечения пациентов с легкой и средней степенью выраженности недостаточности функции печени. У пациентов с нарушением функции печени возможно усиление антигипертензивных эффектов лерканидипина. При возникновении желтухи и значительном повышении активности «печеночных» ферментов необходимо срочно прекратить прием ингибиторов АПФ и обратиться к врачу.

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности и при десенсибилизация к яду перепончатокрылых

Вследствие повышенного риска анафилактоидных реакций не следует назначать препарат пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием высокопрочных полиакрилонитриловых мембран (AN69®), подвергающихся аферезу липопротеинов низкой плотности с декстрана сульфатом и непосредственно перед проведением процедуры десенсибилизации к осиному или пчелиному яду.

Этнические различия

Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Нейтропения / агранулоцитоз

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, отмечалась нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и в отсутствие прочих предрасполагающих факторов нейтропения развивается лишь в редких случаях. Следует соблюдать особую осторожность при применении эналаприла у пациентов с аутоимунными васкулитами в рамках системных заболеваний соединительной ткани, на фоне терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом или при сочетанном наличии этих предрасполагающих факторов, в особенности, если исходно имеется нарушение функции почек. У некоторых подобных пациентов развивались тяжёлые инфекции, и в ряде случаев интенсивная антибиотикотерапия оказывалась неэффективной. При применении эналаприла у подобных пациентов рекомендуется регулярно контролировать уровень лейкоцитов, а пациентов необходимо предупредить о необходимости сообщать о любых признаках инфекции.

Синдром слабого синусового узла

Рекомендуется соблюдать особую осторожность при применении лерканидипина у пациентов с синдромом слабого синусового узла (без установленного электрокардиостимулятора).

Гиперчувствительность / ангионевротический отёк

Вследствие применения эналаприла может развиться ангионевротический отек лица, конечностей, языка, глотки или гортани. В таком случае следует немедленно прекратить прием препарата. Ангионевротический отек гортани может оказаться летальным. Ангионевротический отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, необходимо немедленно ввести эпинефрин (0,3-0,5 мл раствора эпинефрина (адреналина) подкожно в соотношении 1:1000) и поддерживать проходимость дыхательных путей (интубация или трахеостомия). Среди пациентов негроидной расы, получающих терапию ингибитором АПФ, частота возникновения ангионевротического отека выше, чем среди пациентов другой расовой принадлежности. Пациенты с ангионевротическим отеком в

анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека при применении любого ингибитора АПФ.

Оперативные вмешательства / анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологические) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Во время хирургических вмешательств и/или при проведении общей анестезии с применением средств, вызывающих артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ могут блокировать образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать увеличением ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться на фоне терапии ингибиторами АПФ, в том числе и эналаприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз, первичный гиперальдостеронизм), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям ритма сердца, иногда с летальным исходом. Комбинированное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью.

Двойная блокада РААС

Имеющиеся объективные данные говорят об увеличении риска гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе и развития острой почечной недостаточности) при одновременном применении ингибиторов

АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена. Если же двойная блокада считается абсолютно необходимой, подобную терапию следует проводить лишь под наблюдением специалиста, а также в условиях тщательного и частого контроля функции почек, концентрации электролитов и артериального давления. У пациентов с диабетической нефропатией следует избегать сопутствующего применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Гипогликемия

При начале приёма ингибитора АПФ пациентами с сахарным диабетом, получающими пероральные антидиабетические препараты или инсулин, следует проводить тщательный мониторинг на предмет возможного развития гипогликемии, в особенности на протяжении первого месяца подобного сочетанного приёма.

Литий

Как правило, сопутствующее применение лития и эналаприла не рекомендуется.

Индукторы CYP3A4

Одновременный прием с противосудорожными препаратами (например, *фенитоин, карбамазепин)* и *рифамицином* может привести к снижению антигипертензивного эффекта лерканидипина. В связи с этим, необходимо чаще обычного контролировать артериальное давление.

Кашель

Описаны случаи кашля при применении ингибиторов АПФ. Кашель при этом является не продуктивным, носит стойкий характер и разрешается после отмены терапии. При кашле, вызываемом ингибиторами АПФ, следует проводить дифференциальную диагностику с целью исключить прочие возможные причины кашля.

Алкоголь

Следует избегать употребления алкоголя в период терапии препаратом Корипрен®.

Фертильность

Имеются сведения об обратимых биохимических изменениях в головках сперматозоидов при применении блокаторов кальциевых каналов, которые могут нарушать их способность к оплодотворению.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Следует иметь в виду возможность появления слабости, головокружения и сонливости, поэтому необходимо соблюдать осторожность при выполнении работ, требующих повышенного внимания, особенно в начале лечения, при повышении дозы препарата и при управлении транспортными средствами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг+10 мг, 10 мг+20 мг.

По 7, 10, 14, 28, 30, 35, 42, 50 или 56 таблеток в блистере из непрозрачной трехслойной ПА/Ал/ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Рекордати Ирландия Лтд

Рахинз Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия.

Производитель

Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.п.А.

Виа Чивитали, 1, Милан, 20148, Италия.

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», Россия.

123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12.

тел.: +7 (495) 225-80-01,

факс: +7 (495) 258 20 07

E-mail: info@rusfic.com

Представитель компании "Русфик" Rusfic LLC А.В. Егорова