МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Престанс (Prestance®)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Престанс

Группировочное название: амлодипин + периндоприла аргинин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка 5 мг + 5 мг: содержит *активных веществ* периндоприла аргинина 5 мг, соответствует 3,395 мг периндоприла и амлодипина безилат 6,935 мг соответствует 5 мг амлодипина.

1 таблетка 10 мг + 10 мг: содержит *активных веществ* периндоприла аргинина 10 мг, соответствует 6,79 мг периндоприла и амлодипина безилат 13,87 мг соответствует 10 мг амлодипина.

1 таблетка 5 мг + 10 мг: содержит *активных веществ* периндоприла аргинина 5 мг, соответствует 3,395 мг периндоприла и амлодипина безилат 13,87 мг соответствует 10 мг амлодипина.

1 таблетка 10 мг + 5 мг: содержит *активных веществ* периндоприла аргинина 10 мг, соответствует 6,79 мг периндоприла и амлодипина безилат 6,935 мг соответствует 5 мг амлодипина.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 26/52/52/52 мг, лактозы моногидрат 65,233/130,466/135,466/137,401 мг, магния стеарат 0,52/1,04/1,04/1,04 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,312/0,624/0,624/0,624 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 5 мг + 5 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «5 / 5» на одной стороне и логотипа фирмы на другой.

Таблетки 5 мг + 10 мг: квадратные двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «5 / 10» на одной стороне и логотипа фирмы на другой.

Таблетки 10 мг + 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «10 / 10» на одной стороне и логотипа фирмы на другой.

Таблетки 10 мг + 5 мг: треугольные двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «10 / 5» на одной стороне и логотипа фирмы на другой.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)).

Код АТХ: C09BB04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Периндоприл

Периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензинпревращающий фермент, или кининаза II, является экзопептидазой, который осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Артериальная гипертензия

Периндоприл является препаратом для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя».

Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению повышенного АД и улучшению периферического кровотока без изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Как правило, приём периндоприла увеличивает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов.

Антигипертензивное действие через 24 часа после однократного приема внутрь составляет около 87-100 % от максимального антигипертензивного эффекта.

78395

Снижение АД достигается достаточно быстро.

Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов хронической сердечной недостаточности изучалась в ходе 4-летнего исследования (EUROPA). 90 % участников исследования ранее перенесли острый инфаркт миокарда или **процедуру реваскуляризации.**

Терапия периндоприлом третбутиламином в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска осложнений на 1,9 %, у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или **процедуру реваскуляризации**, снижение абсолютного риска составило 2,2% по сравнению с группой плацебо.

Амлодипин

Амлодипин - БМКК, производное **дигидропиридина**. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Установлено, что амлодипин:

- вызывает расширение периферических артериол, уменьшая общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку), поскольку ЧСС при этом не изменяется, а потребность миокарда в кислороде снижается.
- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. У пациентов со стенокардией Принцметала при этом улучшается коронарный кровоток.

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении «стоя» и «лежа» в течение 24 ч. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем, развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки повышает толерантность к физической нагрузке, задерживает наступление приступа стенокардии и «ишемической»

депрессии сегмента ST, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина (короткодействующие формы).

Амлодипин не оказывает влияния на показатели липидного профиля и не вызывает изменения гиполипидемических показателей плазмы крови. Препарат может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Результаты оценки эффективности свидетельствуют о том, что прием амлодипина характеризуется меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и проведении процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Сердечная недостаточность

Результаты гемодинамических исследований, а также результаты клинических исследований с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA продемонстрировали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, основываясь на переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматологии.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA, на фоне приема дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ, было показано, что прием амлодипина не приводит к повышению риска смертности или смертности и заболеваемости, связанной с сердечной недостаточностью.

Результаты долгосрочных исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA без клинических симптомов ИБС или объективных данных, свидетельствующих о наличии ИБС, на фоне приёма стабильных доз ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков показал, что прием амлодипина не оказывает влияния на показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У данной популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии отека легких.

Исследование эффективности профилактического лечения инфаркта миокарда:

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2,5-10 мг/сут, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10-40 мг/сут и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг/сут в качестве препарата «первой линии» изучалась в 5-ти летнем исследовании ALLHAT (с участием 33357 пациентов в возрасте 55 лет и старше) у пациентов с мягкой или умеренной степенью АГ и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет; **концентрация** холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии; курение.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда. Существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона по основному критерию оценки выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона – 10,2 % и 7,7 %, соответственно, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Периндоприл, амлодипин

Эффективность при длительном применении амлодипина в комбинации с периндоприлом и атенолола в комбинации с бендрофлуметиазидом у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с АГ и, по меньшей мере, 3 из дополнительных факторов риска: гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии; сахарный диабет 2 типа; атеросклероз периферических артерий; ранее перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака; мужской пол; возраст 55 лет и старше; микроальбуминурией или протеинурией; курение; общим холестерином/ХС-ЛПВП ≥ 6; ранним развитием ИБС у ближайших родственников изучалась в исследовании ASCOT-BPLA.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты нефатального инфаркта миокарда (в том числе, безболевого) и летальных исходов ИБС.

Частота осложнений, предусмотренных основным критерием оценки, в группе амлодипина/периндоприла была на 10% ниже, чем в группе атенолола/бендрофлуметиазида, однако это различие не было статистически достоверным. В группе амлодипина/периндоприла отмечалось достоверное снижение частоты осложнений,

78395

предусмотренных дополнительными критериями эффективности (кроме фатальной и нефатальной сердечной недостаточности).

Фармакокинетика

Величина абсорбции периндоприла и амлодипина при применении препарата Престанс существенно не отличается от таковой при **применении** монопрепаратов.

Периндоприл

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет 1 ч.

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20 % и носит дозозависимый характер.

Периндоприлат выводится из организма почками. **Конечный $T_{1/2}$** свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у **пациентов** с сердечной и почечной недостаточностью (см. раздел «Способ применения и дозы»). Поэтому у данных групп пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла **нарушена** у **пациентов** с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.

Максимальная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 ч после приема препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 64-80 %, объем распределения – примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35-50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, **при этом 10 % принятой дозы амлодипина выводится в неизмененном виде и 60 % почками - в виде метаболитов. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.**

Время от приема препарата до достижения максимальной концентрации амлодипина не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC). **Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.**

У пациентов с нарушением функции почек изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Возможно незначительное увеличение $T_{1/2}$.

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Периндоприл

- Повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ.

78396

- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в том числе на фоне приема других ингибиторов АПФ).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Амлодипин

- Повышенная чувствительность к амлодипину и **другим производным** дигидропиридина.
- **Тяжелая** артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.).
- **Шок (включая кардиогенный).**
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, **клинически значимый** стеноз аорты).
- **Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.**
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Престанс

- Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Стеноз почечной артерии (в том числе, двусторонний), единственная функционирующая почка, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный объем циркулирующей крови **(ОЦК)** (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, **одновременное** применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, пожилой возраст,

L 78595

проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), десенсибилизирующая терапия, аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая **обструктивная** кардиомиопатия, **применение у пациентов** негроидной расы, **ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA.**

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности.

При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить приём препарата Престанс и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Амлодипин

В экспериментальных исследованиях фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата не установлены, но применение при беременности возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. Клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию, недостаточно.

Период кормления грудью

Амлодипин

78395

Отсутствуют данные, свидетельствующие об экскреции амлодипина с грудным молоком. Однако известно, что другие БМКК – производные дигидропиридина, экскретируются с грудным молоком. В связи с чем, при необходимости назначения препарата амлодипин в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности.

Престанс

Не рекомендуется принимать Престанс в период лактации из-за отсутствия соответствующего клинического опыта применения периндоприла и амлодипина как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

При необходимости приёма препарата в период лактации, следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи.

Доза препарата Престанс подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией **и/или ишемической болезнью сердца.**

При терапевтической необходимости, доза препарата Престанс может быть изменена **или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.**

5 мг периндоприла + 5 мг амлодипина ИЛИ

5 мг периндоприла + 10 мг амлодипина ИЛИ

10 мг периндоприла + 5 мг амлодипина ИЛИ

10 мг периндоприла + 10 мг амлодипина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»)

78395

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

Престанс может назначаться пациентам с **клиренсом креатинина** (КК) равным или превышающим 60 мл/мин.

Престанс противопоказан пациентам с КК менее 60 мл/мин. **(см. раздел «Противопоказания»).** Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. **Амлодипин, применяемый в эквивалентных дозах, одинаково хорошо переносится пациентами, как пожилого возраста, так и более молодыми пациентами. Не требуется изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью, что связано с возрастными изменениями и увеличением $T_{1/2}$.** Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности. **Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.**

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»)

Для пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Рекомендуется начинать прием пепарата с низких доз (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена. Для таких пациентов прием амлодипина необходимо начать с наименьшей дозы и увеличивать ее постепенно.

Дети и подростки

Престанс не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов в виде комбинированной терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, которые были отмечены в монотерапии периндоприлом и амлодипином, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита.

Со стороны иммунной системы

Нечасто: аллергические реакции.

Метаболические нарушения

Очень редко: гипергликемия.

Неуточненной частоты: гипогликемия.

Со стороны центральной нервной системы

Часто: сонливость **(особенно в начале лечения),** головокружение **(особенно в начале лечения),** головная боль, парестезия; вертиго.

Нечасто: бессонница, лабильность настроения **(включая тревожность),** нарушение сна, тремор, гипестезия, **депрессия, обморок.**

***Редко:* спутанность сознания.**

Очень редко: периферическая нейропатия, **гипертонус**.

Со стороны органа зрения

Часто: нарушения зрения **(включая диплопию).**

Со стороны органа слуха

Часто: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто: ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, выраженное снижение АД.

Очень редко: стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»), аритмии (в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия и мерцательная аритмия), инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»), васкулит.

Со стороны дыхательной системы

Часто: одышка, кашель.

Нечасто: ринит, бронхоспазм.

Очень редко: эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор.

Нечасто: изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта.

Очень редко: панкреатит, гиперплазия десен, гастрит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: гепатит, желтуха, **повышение активности «печеночных» ферментов (наиболее часто – в сочетании с холестазом),** цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки

Часто: кожный зуд, сыпь, **экзантема.**

Нечасто: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Особые указания»), алопеция, геморрагическая сыпь, **изменение цвета кожи**, повышенная потливость, **крапивница.**

Очень редко: отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, **эксфолиативный дерматит, фоточувствительность.**

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто: спазмы мышц**, отеки голеней.**

Нечасто: артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, **нарушение функции почек**.

Очень редко: острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы и грудных желез

Нечасто: импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства и симптомы

Часто: отеки, астения, повышенная утомляемость.

Нечасто: боль в грудной клетке, недомогание, **боли**.

Лабораторные показатели

***Нечасто:* увеличение массы тела, снижение массы тела.**

Редко: повышение концентрации билирубина.

Неуточненной частоты: повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия (см. раздел «Особые указания»).

Дополнительные данные по амлодипину:

Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о передозировке препарата Престанс отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина ограничена.

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой **и дыхательной системы**, возвышенное положение конечностей, контроль ОЦК и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия, в/в введение кальция глюконата и допамина. **Гемодиализ** неэффективен. При значительном снижении АД следует проводить наблюдение за пациентом в условиях кардиологического отделения интенсивной терапии. При отсутствии противопоказаний для восстановления тонуса сосудов и АД можно **применять** вазоконстрикторы.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприла ограничены.

Симптомы: значительное снижение АД, шок, водно-электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, **ощущение** сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: при значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, при необходимости проводить коррекцию гиповолемии (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида). Также возможно внутривенное введение катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. раздел «Особые указания»). При брадикардии, резистентной к терапии, может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходим динамический контроль физикального состояния, концентрации креатинина и электролитов плазмы крови.

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Периндоприл

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли: несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов при применении периндоприла может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон **и его производное эплеренон,** триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови. В связи с чем, одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше средств не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если необходимо одновременное применение (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Эстрамустин: одновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки): одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке

крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Гипогликемические средства (гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулин): ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (вероятно, за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания

Диуретики (тиазидные и «петлевые»): у пациентов, получающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретика, введения повышенного количества жидкости и/или **поваренной** соли, а также назначая периндоприл в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

Симпатомиметики: могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в том числе, периндоприла пациентам, получающим внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомлекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Амлодипин

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Дантролен (внутривенное введение):

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития

гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

Индукторы изоферментов цитохрома CYP3A4:

Данные, касающиеся эффекта индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов Зверобоя продырявленного) может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления.

Ингибиторы изоферментов цитохрома CYP3A4:

Одновременный прием амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с чем, может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания

Амлодипин усиливает гипотензивное действие препаратов, обладающих антигипертензивным действием.

Другие комбинации лекарственных средств:

В ходе клинических исследований лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется, в связи свозможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению эффектов снижения АД.

Престанс

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания:

Баклофен: возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы амлодипина.

Сочетание препаратов, требующее внимания:

Гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры: возможно усиление антигипертензивного эффекта периндоприла и амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

Амифостин: возможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии: усиление антигипертензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особые указания, относящиеся к периндоприлу и амлодипину, применимы и к препарату Престанс.

Периндоприл

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести

эпинефрин (адреналин) подкожно и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочное действие»).

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирущей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых). У этих же пациентов анафилактоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном приеме препарата анафилактоидная реакция возникала снова.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной

ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом ***Престанс***

Подобный подход применяется и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить объем циркулирующей крови при помощи внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Престанс, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

78395

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без признаков поражения сосудов почек возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном назначении периндоприла с диуретиком, обычно незначительное и преходящее. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек.

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если применяются средства для общей анестезии с гипотензивным действием. Это связано с блокированием образования ангиотензина II на фоне компенсаторного повышения активности ренина. Если развитие артериальной гипотензии связано с описанным механизмом, следует увеличить объем циркулирующей плазмы. Рекомендуется предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ и прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей **поваренной** соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

L 78395

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью. При применении амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности, как в начале лечения, таки и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

У пациентов с нарушением функции почек необходим контроль состояния.

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Престанс

Вспомогательные вещества

Из-за наличия лактозы в составе препарата не следует назначать препарат пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие повышенной скорости физических и психических реакций

Хотя на фоне приема препарата Престанс какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако, вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина.

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 30 флаконов в картонном поддоне с ячейками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Специальных условий хранения не требуется.

Флакон хранить плотно закрытым. Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

78395

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПО ИСТЕЧЕНИИ СРОКА ГОДНОСТИ, УКАЗАННОГО НА УПАКОВКЕ.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

Регистрационное удостоверение выдано фирме «Лаборатории Сервье», Франция

Произведено:

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция

«Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд», Ирландия

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

«Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд»: Ирландия, графство Уиклоу, Арклоу, Гори Роуд, Манилендс

По всем вопросам обращаться в представительство АО «Лаборатории Сервье».

Представительство АО «Лаборатории Сервье», Франция:
115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно указывается логотип фирмы «Лаборатории Сервье».

В случае расфасовки и/или упаковки на российском предприятии ООО «Сердикс»:

Расфасовано и упаковано:

ООО «Сердикс»

Россия, г. Москва

Тел.: (495) 225-8010; факс: (495) 225-8011

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно указывается "Аффилированная компания Сервье", логотип ООО «Сердикс» латиницей.

Менеджер по регистрации
лекарственных средств



МЗ РФ
Аффилированная
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

И.С. Колотушкина

78395