

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Занидип® КОМБО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Занидип® КОМБО

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Лерканидипин + Эналаприл

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: лерканидипина гидрохлорид 10,0 мг + эналаприла малеат 10,0 мг *или* лерканидипина гидрохлорид 10,0 мг + эналаприла малеат 20,0 мг *или* лерканидипина гидрохлорид 20,0 мг + эналаприла малеат 20,0 мг;

вспомогательные вещества:

дозировка 10 мг + 10 мг: лактозы моногидрат 102,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 40,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 20,0 мг, повидон-К30 8,0 мг, натрия гидрокарбонат 8,0 мг, магния стеарат 2,0 мг;

дозировка 10 мг + 20 мг: лактозы моногидрат 92,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 40,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 20,0 мг, повидон-К30 8,0 мг, натрия гидрокарбонат 8,0 мг, магния стеарат 2,0 мг;

дозировка 20 мг + 20 мг: лактозы моногидрат 204,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 80,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 40,0 мг, повидон-К30 16,0 мг, натрия гидрокарбонат 16,0 мг, магния стеарат 4,0 мг;

состав оболочки:

дозировка 10 мг + 10 мг: Опадрай® белый (02F29056) 6,0 мг [гипромеллоза-5сР 3,825 мг, титана диоксид (E171) 1,275 мг, тальк 0,300 мг, макрогол-6000 0,600 мг];

дозировка 10 мг + 20 мг: Опадрай® желтый (02F22330) 6,0 мг [гипромеллоза-5сР 3,825 мг, титана диоксид (E171) 1,139 мг, тальк 0,300 мг, макрогол-6000 0,600 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) 0,121 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,015 мг];

дозировка 20 мг + 20 мг: Опадрай® оранжевый (02F23516) 10,0 мг [гипромеллоза-5сР 6,375 мг, титана диоксид (E171) 1,405 мг, тальк 0,500 мг, макрогол-6000 1,000 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,625 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,095 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.

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

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

Код АТХ: C09BB02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат представляет собой комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (*эналаприл*) и блокатора «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (*лерканидипин*), двух гипотензивных средств с взаимодополняющим механизмом действия, направленным на контроль артериального давления (АД) у пациентов с первичной артериальной гипертензией.

Лерканидипин

Лерканидипин – производное дигидропиридина, селективно ингибирует трансмембранный поток кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки 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 гладкомышечных клеток, и лишен отрицательного инотропного эффекта в связи с его высокой сосудистой селективностью.

В связи с тем, что вазодилатация, вызванная лерканидипином, развивается постепенно, острая гипотензия с рефлексной тахикардией у пациентов с артериальной гипертензией возникает редко.

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 антигипертензивном эффекте эналаприла остается неясной.

Несмотря на то, что антигипертензивный эффект эналаприла в основном обусловлен подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эналаприл проявляет свои антигипертензивные свойства даже у пациентов 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 не изменяется. Симптоматическая ортостатическая гипотензия возникает нечасто. У некоторых пациентов 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 пациентов с заболеваниями почек при наличии или отсутствии сахарного диабета после приема эналаприла наблюдается снижение альбуминурии, снижение 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

При одновременном применении лерканидипина и эналаприла фармакокинетических взаимодействий не наблюдается.

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 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 после приема. Не кумулирует при повторном применении. Терапевтическое действие лерканидипина сохраняется на протяжении 24 часов.

Концентрация лерканидипина в плазме крови при приеме внутрь не находится в прямо пропорциональной зависимости от дозировки (нелинейная зависимость). При приеме 10 мг, 20 мг или 40 мг $C_{\max}$ 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 прогрессирующее насыщение 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 увеличиваться.

- **метаболизм:** лерканидипин метаболизируется при участии изофермента

печени CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов.

- **выведение:** лерканидипин 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 почечной или печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести фармакокинетические параметры лерканидипина такие же, как в общей популяции пациентов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов, находящихся на гемодиализе, была отмечена более высокая концентрация лерканидипина (приблизительно на 70 %) в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с печеночной недостаточностью (от средней до тяжелой степени тяжести) системная биодоступность лерканидипина увеличивается, так как он метаболизируется преимущественно в печени.

Эналаприл

- **всасывание:** всасывание эналаприла после приема внутрь составляет около 60 %. C_{max} эналаприла в плазме крови наблюдается через 1 час. Прием пищи не влияет на всасывание эналаприла.

- **распределение и метаболизм:** при приеме внутрь эналаприл быстро гидролизруется 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 неизменном виде

(приблизительно 20 %).

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

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (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 ≤ 30 мл/мин) площадь под кривой «концентрация-время» увеличивается примерно в 8 раз. У таких пациентов $T_{1/2}$ 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

Артериальная гипертензия.

Лекарственный препарат Занидип® КОМБО в дозировке 10 мг + 10 мг предназначен для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов при неэффективности монотерапии лерканидипином в дозе 10 мг в сутки.

Лекарственный препарат Занидип® КОМБО в дозировке 10 мг + 20 мг предназначен для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов при неэффективности монотерапии эналаприлом в дозе 20 мг в сутки.

Лекарственный препарат Занидип® КОМБО в дозировке 20 мг + 20 мг предназначен в качестве фиксированной комбинации для терапии артериальной гипертензии взрослых пациентов, у которых адекватный контроль артериального давления достигнут при одновременном приеме

лерканидипина и эналаприла (в виде отдельных таблеток) в соответствующих дозах.

Лекарственный препарат Занидип® КОМБО не должен применяться для стартовой терапии артериальной гипертензии у пациентов, ранее не получавших гипотензивные лекарственные препараты.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и другим БМКК, производным дигидропиридина, а также к любому из вспомогательных веществ;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка;
- застойная сердечная недостаточность без лечения;
- наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), а также циклоспорином, грейпфрутом или грейпфрутовым соком;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;

- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- ангионевротический отек на фоне применения ингибиторов АПФ (в анамнезе);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- детский возраст (до 18 лет);
- беременность, период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными средствами контрацепции.

С осторожностью

- синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора);
- дисфункция левого желудочка;
- ишемическая болезнь сердца;
- легкая и умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин);
- реноваскулярная гипертензия;
- цереброваскулярные заболевания;
- состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует);
- нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести;
- 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/субстратами изофермента CYP3A4, мидазоламом, метопрололом, дигоксином;
- сахарный диабет;
- хирургические вмешательства и общая анестезия;
- пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления пищевой соли;
- гиперкалиемия;
- одновременное применение с препаратами лития;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен;
- одновременное применение с этанолом (алкоголем);
- 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;
- хроническая сердечная недостаточность;
- перитонеальный диализ;
- пожилой возраст;
- артериальная гипотензия;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- ангионевротический отек в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Занидип® КОМБО противопоказано во время беременности, а также женщинам детородного возраста, 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. Возможно развитие олигогидрамниона, по-видимому, вследствие снижения функции почек плода. Это осложнение может приводить к 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 лечения артериальной гипертензии. При наступлении беременности прием ингибиторов АПФ должен быть немедленно прекращен. При необходимости следует назначить альтернативную терапию.

Лерканидипин

Данные о применении лерканидипина у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не выявили тератогенных эффектов, но таковые наблюдались при применении других дигидропиридиновых производных. Применение лерканидипина противопоказано во время беременности и у

женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Занидип® КОМБО в период грудного вскармливания противопоказано, так как эналаприл и его основной метаболит (эналаприлат) проникают в грудное молоко. Поскольку нет данных об экскреции лерканидипина/его метаболитов в материнское молоко, риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Лерканидипин не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность

Клинические данные в отношении влияния лерканидипина на репродуктивную функцию отсутствуют. На фоне применения блокаторов «медленных» кальциевых каналов в единичных случаях были зарегистрированы обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, которые могут нарушать оплодотворение. В случаях, когда повторное экстракорпоральное оплодотворение безуспешно и когда невозможно найти другое объяснение, в качестве возможной причины следует рассмотреть применение блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

Способ применения и дозы

Режим дозирования:

Препарат Занидип® КОМБО не предназначен для лечения артериальной гипертензии у пациентов, ранее не получавших гипотензивные лекарственные препараты. Дозу препарата Занидип® КОМБО рекомендуется подбирать после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов.

Пациенты, у которых адекватный контроль артериального давления не был достигнут при монотерапии лерканидипином в дозе 10 мг в сутки, могут начать прием препарата Занидип® КОМБО в дозировке 10 мг + 10 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, у которых адекватный контроль артериального давления не был

достигнут при монотерапии эналаприлом в дозе 20 мг в сутки, могут начать прием препарата Занидип® КОМБО в дозировке 10 мг + 20 мг 1 раз в сутки.

Пациенты, у которых адекватный контроль артериального давления был достигнут при одновременном приеме лерканидипина в дозе 20 мг и эналаприла в дозе 20 мг (в виде отдельных таблеток), могут быть переведены на прием препарата Занидип® КОМБО в дозировке 20 мг + 20 мг 1 раз в сутки.

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов:

Пожилые пациенты

Выбор дозы должен определяться в зависимости от состояния функции почек пациента.

Пациенты с почечной недостаточностью

Препарат Занидип® КОМБО противопоказан к применению пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или у пациентов, находящихся на гемодиализе. Особая осторожность требуется при применении препарата у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Занидип® КОМБО противопоказан к применению при тяжелой печеночной недостаточности. Особая осторожность требуется при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести.

Дети в возрасте до 18 лет

Отсутствует опыт клинического применения лекарственного препарата Занидип® КОМБО у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения:

Внутрь, по одной таблетке один раз в сутки, желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Препарат Занидип® КОМБО не следует запивать грейпфрутовым соком.

Побочное действие

Обзор данных по профилю безопасности

Безопасность препарата Занидип® КОМБО оценивалась в пяти двойных слепых контролируемых клинических исследованиях и в двух долгосрочных открытых проспективных исследованиях. В общей сложности препарат Занидип® КОМБО в дозах 10 мг + 10 мг, 10 мг + 20 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 Занидип® КОМБО 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 Занидип® КОМБО, 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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательная реакция	Лерканидипин + Эналаприл	Лерканидипин	Эналаприл
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы			
Тромбоцитопения	нечасто	-	редко
Снижение гемоглобина	редко	-	редко
Анемия (включая апластическую и гемолитическую)	-	-	нечасто
Нейтропения, снижение гематокрита, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания	-	-	редко
Нарушения со стороны иммунной системы			
Гиперчувствительность	редко	редко	-
Эндокринные нарушения			
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны метаболизма и питания			
Гиперкалиемия	нечасто	-	-
Гипогликемия	-	-	нечасто
Психические расстройства			
Тревожность	нечасто	-	-
Депрессия	-	-	часто
Спутанность сознания	-	-	нечасто
Бессонница	-	-	нечасто
Нервозность	-	-	нечасто
Патологические сновидения, нарушения сна	-	-	редко
Нарушения со стороны нервной системы			
Головокружение	часто	нечасто	очень часто
Головная боль	часто	часто	часто
Постуральное головокружение	нечасто	-	-
Обморок	-	редко	часто
Изменение вкуса	-	-	часто
Сонливость	-	редко	нечасто

Нежелательная реакция	Лерканидипин + Эналаприл	Лерканидипин	Эналаприл
Парестезия	-	-	нечасто
Вертиго	-	-	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения			
Расфокусированность зрения	-	-	очень часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			
Вертиго	нечасто	-	-
Тиннитус	редко	-	нечасто
Нарушения со стороны сердца			
Тахикардия	нечасто	часто	часто
Сердцебиение	нечасто	часто	нечасто
Стенокардия	-	редко	часто
Боль в грудной клетке	-	-	часто
Нарушения ритма	-	-	часто
Инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения ¹ , возможно обусловленные чрезмерной гипотензией у пациентов из группы высокого риска	-	-	нечасто
Нарушения со стороны сосудов			
Гипотензия (включая ортостатическую гипотензию)	-	-	часто
Гипотензия	нечасто	нечасто	-
Ортостатическая гипотензия	-	-	нечасто
Коллапс	редко	-	-
Приливы жара	нечасто	часто	нечасто
Синдром Рейно	-	-	редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Кашель	часто	-	очень часто
Сухость в глотке	редко	-	-
Боль в ротоглотке	редко	-	-
Одышка	-	-	часто
Ринорея, боль в глотке и охриплость голоса, бронхоспазм/астма	-	-	нечасто

Нежелательная реакция	Лерканидипин + Эналаприл	Лерканидипин	Эналаприл
Лёгочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония	-	-	редко
Желудочно-кишечные нарушения			
Запор	нечасто	-	нечасто
Сухость во рту	редко	-	нечасто
Отёк губ, нарушения со стороны языка, гингивит	редко	-	-
Тошнота	нечасто	нечасто	очень часто
Диарея	редко	редко	часто
Боль в животе	нечасто	-	часто
Боль в верхней части живота	-	нечасто	-
Диспепсия	редко	нечасто	нечасто
Кишечная непроходимость, панкреатит, анорексия, раздражение желудка, пептическая язва	-	-	нечасто
Стоматит/афтозные язвы, глоссит	-	-	редко
Кишечный ангионевротический отёк	-	-	очень редко
Рвота	-	редко	нечасто
Гиперплазия дёсен ² , мутный перитонеальный экссудат ²	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ	нечасто	-	-
Печеночная недостаточность, гепатит – гепатоцеллюлярный или холестатический, гепатит, включая некроз печени, холестаз (включая желтуху)	-	-	редко
Повышенная активность трансаминаз в сыворотке ²	-	частота неизвестна	-

Нежелательная реакция	Лерканидипин + Эналаприл	Лерканидипин	Эналаприл
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			
Эритема	нечасто	-	-
Кожная сыпь	редко	нечасто	часто
Крапивница	редко	редко	нечасто
Отёчность лица, дерматит	редко	-	-
Ангioneвротический отёк	редко	частота неизвестна ²	-
Гиперчувствительность/ ангioneвротический отёк: ангioneвротический отёк лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани	-	-	часто
Диафорез, алопеция	-	-	нечасто
Кожный зуд	-	нечасто	нечасто
Мультиформная эритема, синдром Стивенса- Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия	-	-	редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Артралгия	нечасто	-	-
Миалгия	-	нечасто	-
Спазм мышц	-	-	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Поллакиурия	нечасто	редко	-
Никтурия	редко	-	-
Нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия	-	-	нечасто
Олигурия	-	-	редко
Полиурия	редко	нечасто	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			
Эректильная дисфункция	редко	-	-
Импотенция	-	-	нечасто
Гинекомастия	-	-	редко
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Ощущение жара	нечасто	-	-

Нежелательная реакция	Лерканидипин + Эналаприл	Лерканидипин	Эналаприл
Астения	нечасто	нечасто	очень часто
Усталость	нечасто	нечасто	часто
Недомогание, лихорадка	-	-	нечасто
Периферические отеки	нечасто	часто	-
Боль в груди	-	редко	-
Лабораторные и инструментальные данные			
Гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке	-	-	часто
Повышение концентрации мочевины в крови, гипонатриемия	-	-	нечасто
Повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина в сыворотке	-	-	редко

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

¹ – Частота явлений была схожа с частотой в группах плацебо и активного контроля в клинических исследованиях.

² – Нежелательные реакции из спонтанных сообщений в мировых постмаркетинговых исследованиях.

Дополнительная информация по отдельным компонентам

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении одного из отдельных компонентов (эналаприла или лерканидипина), также могут являться потенциальными побочными эффектами препарата Занидип® КОМБО, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях или в ходе постмаркетингового наблюдения.

Монотерапия лерканидипином

Нежелательные лекарственные реакции, наиболее часто наблюдавшиеся в клинических (и в том числе постмаркетинговых) исследованиях, включают головную боль, периферические отеки, тахикардию, сердцебиение и приливы жара.

При применении некоторых дигидропиридинов в редких случаях наблюдались боль в грудной клетке прекардиальной локализации или приступы 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 концентрации глюкозы в крови или липидов сыворотки.

Монотерапия эналаприлом

Дополнительно 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 кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

Описание отдельных нежелательных реакций (НР)

Частота отдельных перечисленных нежелательных реакций, часто наблюдаемых при монотерапии эналаприлом и лерканидипином, представлена в таблице ниже, согласно результатам двойного слепого, рандомизированного факториального клинического исследования:

	Плацебо (n=113)	Эналаприл 20 мг (n=111)	Лерканидипин 20 мг (n=113)	Эналаприл 20 мг/ Лерканидипин 20 мг (n=116)
Пациенты с любой НР на препарат	5,3 %	10,8 %	8,8 %	8,6 %

Кашель	1,8 %	3,6 %	-	1,7 %
Головокружение	-	1,8 %	-	0,9 %
Головная боль	0,9 %	0,9 %	1,8 %	0,9 %
Периферический отек	0,9 %	-	1,8 %	-
Тахикардия	-	1,8 %	3,5 %	0,9 %
Сердцебиение	-	0,9 %	0,9 %	-
Приливы жара	-	-	1,8 %	0,9 %
Кожная сыпь	-	0,9 %	0,9 %	-
Усталость	-	-	-	0,9 %

Передозировка

В ходе постмаркетингового применения зарегистрирован ряд случаев преднамеренной передозировки, при которых потребовалась госпитализация; пациенты принимали лерканидипин + эналаприл 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, бета-адреноблокаторов). Передозировка может вызвать состояния, обусловленные передозировкой любого из действующих веществ.

Лерканидипин:

Симптомы:

Как и в случае с другими БМКК, передозировка лерканидипином приводит к чрезмерному расширению периферических сосудов с выраженной гипотензией и рефлекторной тахикардией. Однако при очень высоких дозах периферическая селективность может быть потеряна с развитием брадикардии и отрицательного инотропного эффекта. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, связанными со случаями передозировки, были гипотензия, головокружение, головная боль и сердцебиение.

Лечение:

Клинически значимая артериальная гипотензия требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы: мониторинг сердечной и дыхательной функций, подъем нижних конечностей, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Ввиду длительного фармакологического эффекта лерканидипина важно, чтобы состояние сердечно-сосудистой системы пациента с артериальной гипотензией контролировалось как минимум в течение 24 часов. Поскольку препарат имеет высокую степень связывания с белками, диализ неэффективен. Пациенты с умеренной или тяжелой интоксикацией на фоне передозировки должны наблюдаться в условиях отделения интенсивной терапии.

Эналаприл:

Симптомы:

Основной признак передозировки – выраженное снижение артериального давления, которое начинается примерно через 6 часов после приема препарата и сопровождается блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ступором. Также может развиваться коллапс, электролитный дисбаланс, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревога и кашель. После приема эналаприла в дозах 300 мг и 440 мг наблюдались уровни эналаприлата в сыворотке крови в 100 и 200 раз выше его уровней при приеме терапевтических доз.

Лечение:

Лечение симптоматическое. В случае развития гипотензии пациента следует уложить на спину на плоскую поверхность с приподнятыми на 25-30 см ногами. 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 электрокардиостимулятора.

Необходим постоянный мониторинг показателей жизненно важных функций, а также уровня электролитов и креатинина в плазме крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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, характерные для действующих веществ, входящих в состав фиксированной комбинации:

Лерканидипин:

Одновременное применение противопоказано

Ингибиторы CYP3A4

Известно, что лерканидипин метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Поэтому ингибиторы этого изофермента при одновременном применении могут влиять на метаболизм и выведение лерканидипина.

Было показано, что одновременное применение с мощным ингибитором CYP3A4 кетоконазолом повышает концентрацию лерканидипина в плазме крови (15-кратное увеличение AUC и 8-кратное увеличение C_{max} для S-энантиомера лерканидипина).

Противопоказано одновременное применение лерканидипина с ингибиторами CYP3A4 (например, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир,

эритромицин, тролеандомицин, кларитромицин) (см. раздел «Противопоказания»).

Циклоспорин

После одновременного применения наблюдались повышенные концентрации в плазме крови как лерканидипина, так и циклоспорина. Исследование у молодых здоровых добровольцев показало, что при приеме циклоспорина через 3 часа после приема лерканидипина плазменный уровень лерканидипина не изменился, в то время как AUC циклоспорина увеличилась на 27 %. Однако одновременный прием лерканидипина с циклоспорином вызвал 3-кратное увеличение концентрации лерканидипина в плазме крови и повышение AUC циклоспорина на 21 %.

Циклоспорин и лерканидипин не следует применять одновременно (см. раздел «Противопоказания»).

Грейпфрут или грейпфрутовый сок

Лерканидипин не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, так как одновременный прием может привести к увеличению системной биодоступности препарата и усилению антигипертензивного действия (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение не рекомендуется

Индукторы CYP3A4

Лерканидипин следует с осторожностью назначать одновременно с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, поскольку возможно снижение антигипертензивного действия препарата. В случае необходимости совместного применения необходим более частый, чем обычно, контроль артериального давления (см. раздел «С осторожностью»).

Этанол (алкоголь)

Этанол может потенцировать антигипертензивное действие лерканидипина. При приеме сосудорасширяющих гипотензивных препаратов следует избегать

употребления алкоголя, поскольку он может усиливать их действие (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

Одновременное применение требует осторожности (включая корректировку дозы)

Субстраты CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лерканидипина с другими субстратами CYP3A4, такими как терфенадин, астемизол, хинидин, антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол) (см. раздел «С осторожностью»).

Мидазолам

При одновременном приеме внутрь лерканидипина в дозе 20 мг с мидазоламом (субстрат CYP3A4) у здоровых добровольцев пожилого возраста увеличивается абсорбция лерканидипина (приблизительно на 40 %), и замедляется скорость абсорбции (увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) с 1,75 часов до 3 часов). Концентрация мидазолама в крови при этом не изменялась.

Метопролол

При одновременном применении лерканидипина с метопрололом (бета-адреноблокатор, который в основном метаболизируется в печени [субстрат CYP2D6]) биодоступность метопролола не изменялась, тогда как биодоступность лерканидипина уменьшалась на 50 %. Этот эффект может быть связан с уменьшением печеночного кровотока, вызванным бета-адреноблокаторами, и может встречаться при одновременном применении лерканидипина с другими препаратами этого класса. Поэтому лерканидипин можно безопасно применять совместно с бета-адреноблокаторами, однако при данной комбинации может потребоваться коррекция дозы лерканидипина для достижения терапевтического эффекта.

Дигоксин

При одновременном применении лерканидипина в дозе 20 мг у пациентов, постоянно принимающих бета-метилдигоксин, не было отмечено фармакокинетического взаимодействия, в то время как у здоровых добровольцев, которых лечили дигоксином, отмечалось увеличение значения $C_{\max}$ (максимальная концентрация в плазме крови) для дигоксина в среднем на 33 % после приема 20 мг лерканидипина натошак, при этом AUC и почечный клиренс изменялись незначительно. Пациенты, одновременно принимающие дигоксин и лерканидипин, должны находиться под наблюдением на предмет наличия признаков дигиталисной интоксикации.

Прочие лекарственные взаимодействия

Флуоксетин

В исследовании одновременное применение лерканидипина с флуоксетином (ингибитором CYP2D6 и CYP3A4) у добровольцев пожилого возраста (средний возраст 65 ± 7 лет) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики лерканидипина.

Циметидин

Одновременное применение лерканидипина с циметидином (в дозе 800 мг в сутки) не вызывало значимых изменений концентрации лерканидипина в плазме крови (увеличение $C_{\max}$ и AUC в среднем на 11 %). Но при более высоких дозах циметидина необходимо соблюдать осторожность, поскольку могут увеличиваться биодоступность и антигипертензивное действие лерканидипина.

Симвастатин

При повторном одновременном приеме лерканидипина в дозе 20 мг и симвастатина в дозе 40 мг AUC лерканидипина существенно не изменялась, в то время как AUC для симвастатина увеличивалась на 56 %, а величина AUC для его активного метаболита (β -гидроксикислоты) – на 28 %. Маловероятно, что такие изменения имеют клиническое значение. При приеме препаратов в

разное время суток (лерканидипин – утром, симвастатин – вечером) нежелательное взаимодействие не ожидается.

Варфарин

При одновременном применении 20 мг лерканидипина и варфарина у здоровых добровольцев изменений фармакокинетики варфарина не наблюдалось.

Диуретики и ингибиторы АПФ

Лерканидипин может применяться одновременно с диуретиками и ингибиторами АПФ.

Другие лекарственные препараты, влияющие на артериальное давление

Усиление антигипертензивного эффекта может наблюдаться при одновременном приеме лерканидипина с альфа-адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками. Напротив, снижение антигипертензивного эффекта может наблюдаться при одновременном применении с глюкокортикостероидами.

Педиатрическая популяция

Исследования взаимодействий с другими лекарственными средствами к настоящему времени проводились только у взрослых.

Эналаприл:

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль артериального давления, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно эналаприл и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими

алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Одновременное применение эналаприла с калийсберегающими диуретиками (такими как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримаксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]) может приводить к значительному повышению содержания калия в плазме крови. При необходимости применения эналаприла с перечисленными выше препаратами и калийсодержащими заменителями пищевой соли следует проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Тиазидные и петлевые диуретики

Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии (за счет уменьшения ОЦК), а добавление к терапии эналаприла – к выраженному снижению артериального давления. Чрезмерное антигипертензивное действие эналаприла может быть уменьшено либо с помощью отмены диуретика, либо за счет увеличения ОЦК или употребления пищевой соли, а также при условии снижения дозы эналаприла.

При одновременном применении эналаприла с тиазидными или петлевыми диуретиками гипокалиемия, вызванная действием диуретиков, как правило, ослабляется благодаря эффекту эналаприла.

Другие гипотензивные лекарственные средства

Аддитивный эффект может наблюдаться при одновременном применении эналаприла и другой гипотензивной терапии.

При применении эналаприла одновременно с другими гипотензивными средствами, особенно с диуретиками, может наблюдаться усиление антигипертензивного действия.

Одновременное применение эналаприла с бета-адреноблокаторами, метилдопой или блокаторами «медленных» кальциевых каналов повышало выраженность антигипертензивного действия.

Одновременное применение эналаприла с альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами и ганглиоблокаторами должно проводиться под тщательным врачебным контролем.

Одновременное применение эналаприла с нитроглицерином, другими нитросодержащими средствами или другими вазодилататорами усиливает антигипертензивное действие.

Препараты лития

Как и другие лекарственные средства, влияющие на выведение натрия, ингибиторы АПФ могут снижать выведение лития почками и приводить к усилению кардиотоксического и нейротоксического действия лития. При необходимости одновременного применения лекарственных средств, содержащих литий, и ингибиторов АПФ следует регулярно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сутки и выше, могут снижать антигипертензивный эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек как в начале, так и в процессе лечения.

Не противопоказано применение эналаприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства.

Гипогликемические лекарственные средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических лекарственных средств (инсулина, гипогликемических лекарственных средств для перорального применения) может усилить гипогликемический эффект последних с риском развития гипогликемии. Данный феномен, как правило, наиболее часто наблюдается в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). У пациентов с сахарным диабетом, принимающих

гипогликемические лекарственные средства для перорального применения или инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы крови, особенно в течение первого месяца одновременного применения с ингибиторами АПФ.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии/наркотические средства

Усиление антигипертензивного действия ингибиторов АПФ (дальнейшее снижение артериального давления при одновременном применении) и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

Альфа- и бета-адреномиметики

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать артериальное давление и, в случае необходимости, корректировать дозировку гипотензивных препаратов.

Этанол

Этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Теofilлин

Эналаприл ослабляет действие лекарственных препаратов, содержащих теофиллин.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект эналаприла вследствие задержки жидкости.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повысить риск развития нейтропении/агранулоцитоза.

Препараты золота

При одновременном применении препаратов золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) и ингибиторов АПФ, включая эналаприл, описан симптомокомплекс (нитратоподобные реакции), включающий «прилив» крови к коже лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиrolimus, сиролimus, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиrolimus, сиролimus, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ с ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как сакубитрил и рацекадотрил (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ

следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и бета-адреноблокаторы

Эналаприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

Фармакокинетические взаимодействия

Антацидные средства

Возможно уменьшение биодоступности ингибиторов АПФ.

Другие лекарственные средства

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического лекарственного взаимодействия между эналаприлом и следующими лекарственными средствами: гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, тимололом, метилдопой, варфарином, индометацином, сулиндаком и циметидином.

При одновременном применении эналаприла и пропранолола снижается концентрация эналаприлата в сыворотке крови, но данный эффект не является клинически значимым.

Особые указания

Особого внимания при лечении артериальной гипертензии требуют пациенты:

- с тяжелой артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление

менее 90 мм рт. ст.);

- с декомпенсированной сердечной недостаточностью.

Лекарственный препарат Занидип® КОМБО не следует применять для купирования гипертонического криза.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ и БМКК должны с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Препарат Занидип® КОМБО следует с особой осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. У пациентов с гемодинамически значимой обструкцией выносящего тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе) применение препарата противопоказано.

Алкоголь

В период лечения следует избегать употребления алкогольных напитков, так как этанол усиливает антигипертензивное действие сосудорасширяющих гипотензивных препаратов.

Лактоза

Препарат Занидип® КОМБО содержит лактозы моногидрат, поэтому его применение у пациентов с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.

Лерканидипин:

Синдром слабости синусового узла

С особой осторожностью следует применять лерканидипин у пациентов с синдромом слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора).

Дисфункция левого желудочка

Несмотря на то, что контролируемые исследования гемодинамики не выявили нарушений со стороны функции левого желудочка, применение БМКК у пациентов с признаками дисфункции левого желудочка должно осуществляться с особой осторожностью.

Ишемическая болезнь сердца

Пациенты с ишемической болезнью сердца, получающие короткодействующие БМКК – производные дигидропиридина, представляют собой группу высокого риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Хотя лерканидипин является препаратом пролонгированного действия, при его применении у пациентов с ишемической болезнью сердца следует соблюдать осторожность.

В редких случаях у пациентов со стенокардией при применении блокаторов «медленных» кальциевых каналов отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии, а также – в единичных случаях – развитие инфаркта миокарда (см. раздел «Побочное действие»).

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью лерканидипин следует применять с особой осторожностью. До начала применения препарата необходимо достичь компенсации хронической сердечной недостаточности.

Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда

Опыт клинического применения лерканидипина при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии отсутствует, в связи с чем применение препарата при указанных заболеваниях противопоказано.

Нарушение функции печени или почек

Следует соблюдать особую осторожность в начале лечения у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести. Хотя обычная рекомендуемая доза 10 мг, как правило, хорошо переносится

пациентами, к увеличению суточной дозы лерканидипина до 20 мг следует подходить с осторожностью.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени возможно усиление антигипертензивного действия, в связи с чем следует соблюдать осторожность и рассмотреть необходимость коррекции дозировки лерканидипина.

Лерканидипин противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин), а также пациентам, находящимся на гемодиализе (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Перитонеальный диализ

У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, может наблюдаться помутнение перитонеального экссудата, что обусловлено повышенной концентрацией в экссудате триглицеридов. Хотя механизм неизвестен, помутнение экссудата имеет тенденцию разрешаться вскоре после отмены лерканидипина. Это важно помнить, так как мутный перитонеальный экссудат может быть ошибочно расценен как один из симптомов инфекционного перитонита с последующей неоправданной госпитализацией и эмпирическим назначением антибиотиков.

Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4, такие как противосудорожные препараты (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могут снижать концентрацию лерканидипина в плазме крови; следовательно, эффективность лерканидипина может быть снижена.

Эналаприл:

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих эналаприл, артериальная гипотензия развивается

чаще на фоне обезвоживания, возникающего, например, в результате терапии диуретиками, ограничения потребления пищевой соли, у пациентов, находящихся на диализе, а также у пациентов с диареей или рвотой.

Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с хронической почечной недостаточностью или без нее. Артериальная гипотензия чаще развивается у пациентов с более тяжелой степенью ХСН с гипонатриемией или нарушениями функции почек, у которых

применяются более высокие дозы петлевых диуретиков. У таких пациентов лечение эналаприлом следует начинать под врачебным контролем, который должен быть особенно тщательным при изменении дозы эналаприла и/или диуретика. Аналогичным образом следует наблюдать за пациентами с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение и, в случае необходимости, ввести 0,9 % раствор натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме эналаприла не является противопоказанием к дальнейшему применению и увеличению дозы эналаприла, которое может быть продолжено после восполнения объема жидкости и нормализации артериального давления.

У некоторых пациентов с ХСН и с нормальным или сниженным артериальным давлением эналаприл может вызвать дополнительное снижение артериального давления. Данная реакция на прием эналаприла ожидаема и не является основанием для прекращения лечения. В тех случаях, когда артериальная гипотензия принимает стабильный характер, следует снизить дозу и/или прекратить применение диуретика и/или эналаприла.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальная доза и/или кратность приема эналаприла должны быть снижены в зависимости от величины клиренса креатинина. В подобных случаях в течение первых нескольких недель лечения следует регулярно контролировать функцию почек (содержание креатинина и калия в крови).

У некоторых пациентов артериальная гипотензия, развивающаяся после начала лечения ингибиторами АПФ, может привести к ухудшению функции почек. Описаны случаи развития олигурии, прогрессирующей азотемии и острой почечной недостаточности (в том числе со смертельным исходом) при применении ингибиторов АПФ, в основном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или сопутствующим заболеванием почек (включая стеноз почечной артерии). При своевременном выявлении и соответствующем лечении острая почечная недостаточность, обусловленная применением ингибиторов АПФ, обычно является обратимой.

У некоторых пациентов без признаков заболеваний почек до начала лечения применение эналаприла в сочетании с диуретиками вызывало повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или эналаприла. Рекомендуется провести соответствующее обследование, так как указанные отклонения могут быть признаком наличия у пациента ранее нераспознанного стеноза почечной артерии.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки повышен риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ. Почечная недостаточность вначале может проявляться лишь небольшими изменениями содержания креатинина в плазме крови. Применение препаратов

эналаприла у таких пациентов следует начинать с низких доз, под тщательным медицинским наблюдением и контролем функции почек.

Трансплантация почки

Опыт применения эналаприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому применение эналаприла у таких пациентов не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Применение ингибиторов АПФ в редких случаях сопровождалось развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения препарата следует прекратить прием эналаприла и назначить соответствующую вспомогательную терапию. Пациент должен находиться под соответствующим наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были отмечены случаи развития нейтропии/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и без других осложняющих факторов нейтропения возникает редко.

Эналаприл следует с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), принимающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, или при комбинации указанных осложняющих факторов, особенно если имеются нарушения функции почек. У некоторых пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При применении эналаприла у пациентов с высоким риском нейтропии/агранулоцитоза рекомендуется проведение регулярного

контроля количества лейкоцитов в крови. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления любых признаков инфекционного заболевания (например, лихорадки, боли в горле).

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, включая эналаприл, наблюдались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. Ангионевротический отек может развиваться в любое время в процессе лечения. В таких случаях следует немедленно прекратить прием эналаприла и тщательно наблюдать за состоянием пациента с целью контроля и коррекции клинических симптомов. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без развития респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может быть недостаточной.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани и языка, в очень редких случаях может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В случае развития обструкции дыхательных путей следует немедленно назначить соответствующее лечение, включающее подкожное введение 0,3-0,5 мл 0,1 % раствора эпинефрина (адреналина) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей (интубация или трахеостомия).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (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 полости, ультразвукового исследования или при хирургическом

вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у представителей других рас. Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиrolimus, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил).

Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Нежелательных реакций можно избежать, если до начала проведения десенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ. Следует избегать применения эналаприла у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом.

Анафилактоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно

предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран

Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных полиакрилонитриловых мембран (таких как AN69®) и одновременно получающих терапию ингибиторами АПФ. В таких случаях необходимо использовать диализные мембраны другого типа или применять гипотензивные средства других классов.

Сахарный диабет

При применении препаратов эналаприла у пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Пациенты, принимающие гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, перед началом применения ингибиторов АПФ должны быть проинформированы о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови (гипогликемии), особенно в течение первого месяца одновременного применения указанных лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Кашель

Наблюдались случаи возникновения кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. Как правило, кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены препарата. Кашель, связанный с применением ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальной диагностике сухого кашля.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии с применением средств, обладающих антигипертензивным действием, эналаприлат блокирует образование ангиотензина II, вызываемое компенсаторным высвобождением ренина. Если при этом развивается

выраженное снижение артериального давления, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться на фоне терапии ингибиторами АПФ, включая эналаприл. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 65 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и других лекарственных средств, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (таких как гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм+сульфаметоксазол]).

Применение калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному возрастанию содержания калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям ритма сердца, иногда с летальным исходом.

При необходимости одновременного применения эналаприла и перечисленных выше калийсодержащих или повышающих содержание калия в плазме крови лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Гипокалиемия

При применении ингибиторов АПФ одновременно с тиазидными диуретиками не исключен риск развития гипокалиемии, поэтому в таких случаях следует проводить регулярный мониторинг содержания калия в крови во время терапии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) у восприимчивых пациентов, особенно если применяется комбинированная терапия лекарственными средствами, влияющими на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

В случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение эналаприла и лекарственных средств, содержащих литий (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение у пожилых пациентов

Клинические исследования эффективности и безопасности эналаприла были сходными у пожилых и более молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Этнические различия

Эналаприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы, по сравнению с

представителями других рас, что может объясняться более высокой распространенностью состояний с низкой активностью ренина плазмы крови у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Прекращение терапии

Внезапное прекращение приема эналаприла, как правило, не приводит к развитию синдрома «отмены».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

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

По 14 таблеток в блистер из непрозрачной трехслойной ПА/Ал/ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 28 таблеток в блистер из непрозрачной трехслойной ПА/Ал/ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 56 таблеток в блистер из непрозрачной трехслойной ПА/Ал/ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Русфик»

123610, Россия, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ

Производитель

Рекордати Химическая и Фармацевтическая Индустрия С.п.А.

Виа Маттео Чивитали 1, 20148 Милан, Италия

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

Via Matteo Civitali 1, 20148 Milan, Italy

Организация, принимающая претензии

ООО «Русфик»

123610, Россия, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ

тел.: +7 (495) 225-80-01,

факс: +7 (495) 258-20-07

E-mail: info@rusfic.com

Специалист по регистрации



А.А. Антонова