

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КОРІПРЕН 10 мг/10 мг
(CORIPREN 10 mg/10 mg)

Склад:

діючі речовини: enalapril; lercanidipine

1 таблетка містить еналаприлу maleату 10 мг (відповідає еналаприлу 7,64 мг) і лерканідипіну гідрохлориду 10 мг (відповідає лерканідипіну 9,44 мг);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (K30), натрію гідрокарбонат, магнію стеарат оболонка: опудрювач білий 02F29056; вміст опудрювача білого 02F29056: гіпромелоза 5сР (Е646), титану діоксид (Е171), тальк макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів: еналаприл та лерканідипін.

Код АТС C09B B02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якої діючої речовини (еналаприлу або лерканідипіну), до будь-якого інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або дигідропіридинового блокатора кальцієвого каналу, або будь-якого іншого компонента цього лікарського засобу.
- Обструкція відтоку з лівого шлуночка, у тому числі при стенозі аорти.
- Нелікована застійна серцева недостатність.
- Нестабільна стенокардія.
- Застосування протягом одного місяця після інфаркту міокарда.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл /хв), у т.ч. у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі
- Тяжка печінкова недостатність.
- При супутньому прийомі:
 - сильних інгібіторів СYP3A4;
 - циклоспорину;
 - соку грейпфрута.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Спосіб застосування та дози.

Коріпрен застосовують для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється лише одним еналаприлом 10 мг. Фіксовану комбінацію Коріпрену 10 мг еналаприлу /10 мг лерканідипіну не застосовують для початкового лікування артеріальної гіпертензії.

Дорослі: Таблетки застосовують перорально, рекомендована доза становить 1 таблетка 1 раз на добу. Слід приймати препарат не пізніше ніж за 15 хвилин до їди, бажано зранку. Дозу підбирають індивідуально. Підвищення потрібно проводити не частіше 1 разу у 2 тижні. Максимальна добова доза еналаприлу не повинна перевищувати 40 мг, лерканідипіну - 20 мг (2 таблетки). Цей препарат не слід застосовувати одночасно з грейпфрутом або грейпфрутовим соком.

Пацієнти літнього віку. Дозу потрібно скоригувати з урахуванням функціонального стану нирок та печінки пацієнта. Особлива обережність необхідна на початку лікування.

Дозування при нирковій недостатності: Коріпрен 10 мг еналаприлу/10мг лерканідипіну протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) і пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з порушенням функції нирок помірного або середнього ступеня тяжкості. Максимальна добова доза 1 таблетка Коріпрену 10 мг еналаприлу/10мг лерканідипіну.

Дозування при печінковій недостатності. Коріпрен протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з порушенням функції печінки помірного або середнього ступеня тяжкості.

Побічні реакції.

Побічні ефекти комбінованого препарату подібні до тих, які спостерігаються при застосуванні однієї або іншої діючої речовини окремо.

Небажані реакції, що були зареєстровані під час клінічних досліджень, наведені у таблиці нижче. MedDRA класи систем органів та частота виникнення: дуже поширені (> 1/10), поширені (≥1/100 до <1/10), непоширені (≥1/1000 до <1/100), рідкісні (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідкісні та невідомі (<1/10000) (не можна визначити за наявними даними).

Частота Клас системних органів	Поширені (≥1/100 до <1/10)	Не поширені (≥1/1000 до <1/100)
Порушення імунної системи		Хвороба Квінке*, гіперчутливість
Порушення кровоносної та лімфатичної системи		Тромбоцитопенія
Порушення метаболізму та травної системи		Гіпертригліцеридермія*
Психічні порушення		Страх*
Порушення нервової системи	Головний біль, запаморочення (включаючи обумовлене положенням тіла)	
Порушення серцевої системи		Прискорене серцебиття, тахікардія*
Судинні порушення	Прилив крові до обличчя	Гіпотензія*, циркуляторний колапс*
Порушення дихання, торакальні та медіастинальні порушення	Кашель	Фарінголарінгеальний біль*, сухість у горлі*
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		Біль в черевній порожнині Запор* Диспепсія* Нудота* Ураження язика*
Порушення шкіри та підшкірних тканин		Еритема*, дерматит*, набряк губ*, Висипання*, кропив'янка*
Скелетно-м'язові порушення та порушення сполучних тканин		Артралгія*

Порушення вуха та лабіринту	Запаморочення, включаючи позиційне запаморочення	Вушні та лабіринтні порушення
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		ніктурія*, поліурія*, полакіурія*
Порушення з боку статеві системи та молочних залоз		еректильна дисфункція*
Неспецифічні порушення та стан місця введення	Периферичний набряк	Втома* Астенія* Відчуття жару*
Лабораторні показники		зниження гемоглобіну* Підвищення ALT Підвищення AST

гранулоцитоз, ураження кісткового мозку, пангемоцитопенія, лімфаденопатія.
З боку імунної системи: поширені: гіперчутливість; рідкісні: набряк
Квінке: ангіоневротичний набряк обличчя,

кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, аутоімунні порушення.

З боку метаболізму та травлення:

непоширені: гіпоглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет), анорексія, нудота, пронос.

Психічні порушення:

поширені: депресія;

Непоширені: сплутаність свідомості, сонливість, підвищена втомлюваність, напівнепритомний стан, безсоння, підвищена збудливість;

рідкісні: аномальні сновидіння, порушення сну.

З боку нервової системи:

дуже поширені: запаморочення;

поширені: головний біль;

непоширені: парестезія, непритомність, нервозність;

З боку органів зору:

дуже поширені: затуманення зору.

З боку вуха та порушення лабіринту:

непоширені: запаморочення, шум у вухах.

З боку серця:

поширені: інфаркт міокарда, можливо, вторинний по відношенню до надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, аритмія, стенокардія, тахікардія;

непоширені: прискорене серцебиття.

З боку судинної системи:

поширені: артеріальна гіпотензія, непритомність, цереброваскулярні порушення, можливо, вторинні до надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком;

непоширені: раптове почервоніння обличчя, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія;

рідкісні: феномен Рейно.

З боку ендокринної системи:

синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні порушення:

дуже поширені: кашель;

поширені: диспное;

непоширені: ринорея, фарингоринорейний біль і задишка, хрипота, бронхоспазм/астма;

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

З боку шлунково-кишкового тракту:

дуже поширені: нудота;

поширені: діарея, біль у животі, зміна смаку;

непоширені: непрохідність кишечника, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, дискомфорт у шлунку, сухість у роті, виразкова хвороба;

рідкісні: стоматит, афтозний стоматит, глосит;

дуже рідкісні: ангіоневротичний набряк кишечника.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів:

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

З боку шкіри та підшкірних тканин:

поширені: висипання;

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

рідкісні: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пухирчатка, пемфігус, почервоніння шкіри обличчя

Симптоматичний комплекс, який може включати всі або деякі із нижчезазначених симптомів: може спостерігатися гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивні антиядерні антитіла (ANA), підвищена швидкість осідання

еритроцитів (ESR), еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, світлочутливість або інші дерматологічні прояви, пітливість.

З боку сполучної тканини та скелетно-м'язові порушення:

непоширені: м'язові спазми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

непоширені: ниркова недостатність, ниркові пошкодження, протеїнурія;

рідкісні: олігурія.

З боку статевий системи та молочних залоз:

непоширені: еректильна дисфункція;

рідкісні: гінекомастія, імпотенція.

Неспецифічні порушення та стан місця введення:

дуже поширені: астенія;

поширені: втома, біль у грудній клітці;

непоширені: дискомфорт, порушення смакових відчуттів, запалення язика.

Лабораторні показники:

поширені: підвищення рівнів калію та/або креатиніну в крові;

непоширені: підвищення сечовини в крові, зниження натрію в крові;

рідкісні: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, підвищення печінкових ферментів, підвищення білірубину в крові.

Лерканідипін (монотерапія)

Побічні реакції спостерігаються приблизно у 1,8% пацієнтів, які отримали лікування.

Побічні реакції, що найбільш часто зустрічаються в ході контрольованих клінічних досліджень, - це головний біль, запаморочення, периферичний набряк, тахікардія, прискорене серцебиття і приплив крові до обличчя. Кожна з вищезазначених реакцій спостерігалася менше ніж у 1% пацієнтів

З боку імунної системи:

дуже рідкісні: гіперчутливість.

Психічні порушення:

рідкісні: сонливість.

З боку нервової системи:

непоширені: головний біль, запаморочення.

З боку серця:

непоширені: тахікардія, прискорене серцебиття;

рідкісні: стенокардія.

З боку судинної системи:

непоширені: раптове почервоніння обличчя;

дуже рідкісні: непритомність.

З боку шлунково-кишкового тракту:

рідкісні: нудота, диспепсія, діарея, біль у животі, блювання.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

рідкісні: висипання.

З боку сполучної тканини та скелетно-м'язові порушення:

рідкісні: міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

рідкісні: поліурія.

Неспецифічні порушення та стан місця введення:

непоширені: периферичний набряк;

рідкісні: астенія, втома.

У спонтанних повідомленнях були зазначені такі дуже рідкісні побічні реакції (<1/10000): гіпертрофія ясен, оборотне підвищення сироваткового рівня печінкових трансамініз, артеріальна гіпотензія, часте сечовипускання і біль у грудній клітці

Передозування.

Дотепер про випадки передозування Коріпреном не повідомлялось. Найбільш ймовірними симптомами передозування є: артеріальна гіпотензія, брадикардія, рефлекторна тахікардія, шок, ступор, порушення електролітного балансу і ниркова недостатність, ішемія міокарда, кардіогенний шок, сонливість.

Терапія передозування.

Лікування в основному спрямоване на елімінацію діючих агентів і відновлення стабільного серцево-судинного стану. Після орального прийому показане рясне промивання шлунка.

Випадки передозування еналаприлу.

Про передозування еналаприлу у людини доступні лише обмежені дані.

Симптоми передозування.

Симптоми передозування, відомі на сьогодні - це виражена артеріальна гіпотензія (починається приблизно через шість годин після прийому препарату), яку супроводжує блокада ренін-ангіотензинової системи і ступор. Симптоми, що асоціюються з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати порушення гемодинаміки, електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, відчуття страху і кашель. Рівень еналаприлу в сироватці крові в 100 і 200 разів вищий, ніж зазвичай спостерігається після терапевтичної дози, за повідомленнями після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу.

Лікування.

Рекомендованим лікуванням після передозування є внутрішньовенна інфузія фізіологічного розчину. За необхідності роблять інфузю ангіотензину II. Якщо спостерігається артеріальна гіпотензія, пацієнта слід покласти в положення як при шоку, проводити симптоматичне лікування. Якщо прийом препарату був проведений недавно, необхідно вжити заходів для елімінації еналаприлу малеату (блювання, промивання шлунка, прийом абсорбуючих агентів або сульфату натрію). Еналаприл може бути видалений з крові пацієнта шляхом гемодіалізу. Показники життєво важливих функцій, електроліти та креатинін сироватки крові потрібно постійно контролювати.

Випадки передозування лерканідипіну.

Симптоми.

Як і у випадках з іншими дигідропіридинами, передозування лерканідипіну може спричинити надмірну периферичну вазодилатацію з помітною артеріальною гіпотензією і рефлекторною тахікардією.

Повідомлялося про три випадки передозування (150 мг, 280 мг і 800 мг лерканідипіну були прийняті при спробі здійснення суїциду). У пацієнтів зафіксовано сонливість, кардіогенний шок з тяжкою ішемією міокарда і незначну ниркову недостатність, блювання і артеріальну гіпотензію.

Лікування.

У вищевказаних випадках лікування складалося відповідно з: промивання шлунка; високої дози катехоламінів, фуросеміду, наперстянки і парентеральних плазмозамінників; активованого вугілля, проносних засобів і внутрішньовенного допаміну. У разі тяжкої артеріальної гіпотензії, брадикардії і втрати свідомості

корисною буде терапія атропіном, введеним внутрішньовенно, для протидії брадикардії. З огляду на тривалу фармакологічну дію лерканідипіну, стан пацієнта, який прийняв надмірну дозу, потрібно контролювати щонайменше 24 години. Інформації щодо ефективності діалізу, немає. Оскільки препарат має високу ліпофільність, дуже малоймовірно, щоб рівень вмісту лерканідипіну в плазмі крові був доказом продовження фази ризику. Діаліз неефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності та годування груддю застосування Коріпрену протипоказано.

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати відповідні засоби контрацепції під час лікування препаратом Коріпрен.

Фертильність

Відзначено оборотні біохімічні зміни в головці сперматозоїдів, які можуть порушити запліднення у деяких пацієнтів, які проходять лікування блокаторами кальцієвих каналів. У випадках, коли повторні запліднення *in vitro* були безуспішними і коли цьому немає інших пояснень, можливою причиною вважаються блокатори кальцієвих каналів

Діти.

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

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія

Потрібний особливо ретельний контроль при прийомі еналаприлу:

- при тяжкій артеріальній гіпотензії з систолічним тиском нижче, ніж 90 мм рт. ст.;
- при декомпенсованій серцевій недостатності.

У пацієнтів з неускладненою гіпертензією симптоматична гіпотензія - явище рідкісніше. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують еналаприл, симптоматична гіпотензія спостерігається в тому випадку, якщо у них зменшено обсяг циркулюючої крові, наприклад, у результаті терапії діуретичними засобами, безсольової дієти, діалізу, діареї або блювання. У пацієнтів з серцевою недостатністю (пов'язаною або незв'язаною з нирковою недостатністю), також спостерігається симптоматична гіпотензія.

Симптоматична гіпотензія, ймовірно, можлива у тих пацієнтів з тяжким ступенем серцевої недостатності, що спостерігається при застосуванні високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або порушенні функції нирок. У цих пацієнтів терапію слід починати під контролем лікаря, і пацієнти повинні чітко дотримуватися режиму лікування щоразу, коли змінюється доза еналаприлу і/або діуретичних засобів. Подібні застереження необхідні для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У разі виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і при необхідності ввести внутрішньовенно ізотонічний розчин у вигляді інфузії. Минуща гіпотензивна реакція не є протипоказанням до подальшого призначення препарату у відповідному дозуванні, коли артеріальний тиск підвищиться після фізичного збільшення обсягу циркулюючої крові. У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або низьким рівнем артеріального тиску при прийомі еналаприлу може спостерігатися додаткове зниження загального артеріального тиску. Цей ефект може бути передбачений і, як правило, не є причиною для відміни лікування. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може виникнути необхідність у зниженні дози та/або скасування діуретичних засобів та/або еналаприлу.

Синдром слабкості синусового вузла

З обережністю слід призначати препарат пацієнтам з синдромом слабкості синусового вузла (якщо не імплантований водій ритму).

Дисфункція лівого шлуночка та ішемічна хвороба серця

Незважаючи на те, що в контрольовані дослідження гемодинаміки не виявили порушення функції шлуночків, слід з обережністю застосовувати препарат при лікуванні пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка. Вірогідно, що застосування деяких дигідропіридинів короткої дії може асоціюватися з підвищеним серцево-судинним ризиком у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Хоча лерканідипін є препаратом пролонгованої дії, необхідно проявляти обережність застосування пацієнтам. У рідкісних випадках деякі застосування деяких дигідропіридинів може спричинити прекордіальний біль або стенокардію. Дуже рідко пацієнти з попередньою стенокардією можуть відчувати підвищення частоти, тривалості або тяжкості таких нападів. Можуть спостерігатися ізольовані випадки інфаркту міокарда.

Застосування при порушенні функції нирок

Коріпрен 10 мг еналаприлу/10мг лерканідипіну протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) і пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі. Особлива обережність потрібна при призначенні еналаприлу пацієнтам з незначними або помірними порушеннями функції нирок. Постійний моніторинг калію та креатиніну в сироватці крові під час лікування еналаприлом є частиною медичної допомоги цим пацієнтам. Повідомлення про ниркову недостатність, пов'язану з застосуванням еналаприлу, стосувалися, головним чином, пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії. У разі своєчасної діагностики та відповідного лікування ниркова недостатність, спричинена застосуванням еналаприлу, є оборотною. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без попереднього захворювання нирок поєднання еналаприлу з діуретичним засобом може спричинити підвищення сечовини і креатиніну в сироватці крові. Може знадобитися зниження дози еналаприлу і/або відміна діуретичного препарату.

У таких випадках слід враховувати можливість стенозу ниркової артерії.

Реноваскулярна гіпертензія

Пацієнти з двостороннім стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки особливо схильні до ризику розвитку артеріальної гіпотензії або ниркової недостатності при терапії інгібіторами АПФ. Таким пацієнтам лікування слід починати під безпосереднім медичним контролем з низьких доз і обережно змінювати дози. Функцію нирок потрібно оцінювати на початку лікування й чітко контролювати під час лікування.

Ниркова трансплантація

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

Печінкова недостатність

Гіпотензивний ефект лерканідипіну може посилюватися у пацієнтів з порушеною функцією печінки. Зрідка при лікуванні інгібіторами АПФ спостерігається синдром, який починається холестатичною жовтяницею і прогресує до раптового і такого, що швидко розвивається, некрозу печінки (іноді летального). Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнти, у яких розвинулася жовтяниця або помітно підвищилися печінкові ферменти при прийомі інгібіторів АПФ, повинні припинити прийом інгібіторів АПФ і їм необхідно призначити відповідне лікування.

Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, спостерігається нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія і анемія. Нейтропенія з'являється в рідкісних випадках у пацієнтів з нормальною нирковою функцією і без особливих факторів ризику. Еналаприл слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із судинним колагенозом, які приймають імунодепресивні засоби, алопуринол, прокаїнамід, або при наявності декількох з цих факторів ризику, особливо при попередньому порушенні функції нирок. У деяких з цих пацієнтів спостерігаються серйозні інфекції, які іноді не реагують на інтенсивне застосування антибіотиків. При застосуванні еналаприлу у таких пацієнтів рекомендується регулярно контролювати лейкоцитарну формулу, а хворих слід проінструктувати щодо необхідності повідомляти свого лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

Повідомлялось про випадки ангіоневротичного набряку (набряк Квінке) з поширенням на обличчя, кінцівки, губи, язик, голосові щілини і/або гортань у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ,

включаючи еналаприл. Це може трапитися в будь-який час лікування. У таких випадках необхідно негайно припинити прийом еналаприлу. Пацієнти повинні перебувати під ретельним контролем до виписки зі стаціонару для того щоб переконатися, що симптоми повністю зникли. У випадках обмеження місць прояви симптомів, а саме у разі припухлості обличчя і губ, симптоми, як правило, проходять без лікування. Однак, застосування антигістамінних препаратів є корисними для послаблення цих симптомів. Ангіоневротичний набряк, що поширився на гортань, може стати летальним. Коли уражені язик, голосові щілини або гортань і стає ймовірною можливість обструкція дихальних шляхів, необхідно невідкладно призначати відповідне лікування (наприклад підшкірне введення адреналіну [розведення 1:1000]) та/або вжити заходів, що забезпечують надходження повітря в дихальні шляхи. Згідно з повідомленнями, при прийомі інгібіторів АПФ частота виникнення набряку Квінке у пацієнтів з чорним кольором шкіри набагато вища порівняно з пацієнтами, які мають світлий колір шкіри. У пацієнтів, в анамнезі яких є ангіоневротичний набряк не пов'язаний з прийомом інгібітору АПФ, може бути набагато більший ризик розвитку ангіоневротичного набряку, якщо вони отримують інгібітор АПФ.

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих.

Анафілактичні реакції, що загрожують життю, трапляються рідко під час десенсибілізаційної терапії, спрямованої проти отрут для комах і супутнього застосування інгібітору АПФ. Цих реакцій можна уникнути у разі тимчасової відміни інгібітору АПФ перед кожною десенсибілізацією.

Анафілактичні реакції під час ЛНП аферезу

Анафілактичні реакції, що загрожують життю, рідко трапляються при аферезі ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням сульфату декстрану та супутнім застосуванням інгібітора АПФ. Цих реакцій можна уникнути у разі тимчасової відміни інгібітора АПФ перед кожним аферезом.

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад AN 69 ®) і застосовували одночасно інгібітор АПФ, у деяких випадках розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується застосування діалітичних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

Кашель

У зв'язку із застосуванням інгібіторів АПФ виникає кашель. Як правило, це сухий і стійкий кашель, який зникає після відміни терапії. Кашель, спричинений інгібітором АПФ, потрібно також враховувати при диференційованому діагнозі кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія

У пацієнтів, які зазнали великого хірургічного втручання або анестезії при прийомі засобів, що знижують артеріальний тиск, еналаприл інгібує утворення ангіотензину II, що може призвести до компенсаторної секреції реніну. Якщо артеріальна гіпотензія розвивається в результаті цього механізму, її можна усунути фізичним збільшенням обсягу циркулюючої крові.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, включаючи еналаприл, спостерігається підвищення сироваткового калію. Факторами ризику розвитку гіперкаліємії є: ниркова недостатність, цукровий діабет, супутнє лікування калієвмісних діуретичними засобами, добавками калію або при прийомі калієвмісних солей, супутнє лікування іншими препаратами, що спричиняють підвищення показників сироваткового калію (наприклад гепарином). Якщо має місце супутнє застосування одного з вищезазначених речовин, потрібно проводити регулярний моніторинг сироваткового калію.

Етнічні відмінності

Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, еналаприл, безсумнівно, є менш ефективним для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами європеїдної раси, мабуть, через рівні реніну в плазмі, які часто в популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією негроїдної раси набагато нижчі.

Лактоза

Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактози Лаппа або синдромом недостатності всмоктування глюкози-галактози не слід призначати Коріпрен.

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

З огляду на можливість розвитку таких побічних реакцій, як запаморочення, непритомність, артеріальна гіпотензія, м'язові судоми, сплутаність свідомості, сонливість, нечіткість зору, слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивний ефект Коріпрену може бути потенційований іншими лікарськими засобами, що знижують артеріальний тиск, такими як діуретичні засоби, β -блокатори, α -блокатори тощо.

Крім того, спостерігаються нищезазначені взаємодії з діючими речовинами, що входять до складу комбінованого продукту.

Комбінації, які не рекомендуються

Еналаприлу малеат

Гіперкаліємії можуть сприяти деякі активні речовини або терапевтичні класи: солі калію, калійзберігаючі діуретичні засоби, інгібітори АПФ, інгібітори ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби, гепарини (з низькою молекулярною масою або нефракціоновані), циклоспорин і такролімус, триметоприм.

Калійзберігаючі діуретичні лікарські засоби або калієві добавки

Інгібітори АПФ знижують втрату калію, спричинену діуретичними засобами. Калійзберігаючі діуретичні засоби (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), калієві добавки або речовини, які містять солі калію, можуть призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Якщо має місце супутнє їх застосування при вираженій гіпокаліємії, його слід здійснювати з обережністю і при частому моніторингу сироваткового калію.

Літій

Під час супутнього введення літію з інгібіторами АПФ спостерігалось оборотне підвищення концентрації сироваткового літію і збільшення токсичних ефектів. Супутнє застосування тіазидних діуретичних засобів може збільшувати концентрації сироваткового літію і, отже, збільшувати ризик літійової токсичності при застосуванні з інгібіторами АПФ. Тому застосування еналаприлу з літієм не рекомендується, але якщо спільне застосування необхідне, рівні сироваткового літію повинні перебувати під суворим моніторингом.

Естрамустин

Існує ризик підвищення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк.

Лерканідипіну гідрохлорид

Інгібітори CYP3A4

Оскільки лерканідипін метаболізується ферментом CYP3A4 при одночасному введенні інгібіторів і стимуляторів CYP3A4, при метаболізмі та екскреції лерканідипіну може спостерігатися взаємодія. Поєднання лерканідипіну і сильного інгібітору CYP3A4 (наприклад кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру, еритроміцину, тролеандоміцину) протипоказано. Дослідження взаємодії з кетоконазолом, сильним інгібітором CYP3A4, показало помітне підвищення рівня лерканідипіну в плазмі (15-разове підвищення площі під кривою «концентрація-час» препарату (AUC), і 8-разове підвищення C_{max} евтомєру S-лерканідипіну).

Циклоспорин

Циклоспорин і лерканідипін не слід застосовуватися разом. Після спільного призначення цих лікарських засобів спостерігається підвищення концентрацій у плазмі обох препаратів. Дослідження не виявили змін у рівнях плазмового лерканідипіну у здорових добровольців, коли циклоспорин застосовували через 3 години після прийому лерканідипіну, але AUC циклоспорину збільшувалася до 27%. Спільне введення лерканідипіну з циклоспорином призводило до підвищення у 3 рази рівня лерканідипіну в плазмі крові і підвищення AUC циклоспорину на 21 %.

Грейпфрутовий сік

Лерканідипін не слід приймати з соком грейпфрутів (дивіться розділ «Противоказання»).

Як і у випадку з іншими дигідропіридинами, метаболізм лерканідипіну можна інгібувати шляхом вживання грейпфрутового соку, що призводить до підвищення системної доступності лерканідипіну і підвищення гіпотензивного ефекту.

Комбінації, що потребують обережного призначення

Еналаприлу малеат

Протидіабетичні засоби

В ході епідеміологічних досліджень зроблено припущення, що введення інгібіторів АПФ і протидіабетичних препаратів (інсуліну, оральних протидіабетичних препаратів) може призвести до зниження рівня глюкози в крові та ризику гіпоглікемії. Ці випадки, можливо, частково спостерігаються в перші тижні спільного застосування вищезазначених препаратів і у пацієнтів з нирковими порушеннями.

Діуретичні засоби (тіазиди або петльові діуретичні засоби)

Попереднє лікування високими дозами діуретичних засобів може призвести до зниження обсягу циркулюючої крові і ризику артеріальної гіпотензії разі початку лікування еналаприлом. Гіпотензивні ефекти можна знизити, якщо відмінити діуретичні засоби, відкоригувати зниження обсягу циркулюючої крові, призначити солі або починати терапію з низької дози еналаприлу.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)

Тривале лікування нестероїдними протизапальними засобами може знижувати антигіпертензивний ефект інгібітору АПФ. НПЗЗ та інгібітори АПФ, які чинять додаткову дію на підвищення сироваткового калію, можуть призвести до погіршення функції нирок. Це зазвичай оборотно. У рідкісних випадках може спостерігатися гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушенням ниркової функції, таких як літні або зневоднені пацієнти.

Баклофен

При спільному застосуванні спостерігається підвищення гіпотензивного ефекту. Моніторинг артеріального тиску і корекцію антигіпертензивної дози проводять за потребою.

Циклоспорин

Циклоспорин підвищує ризик гіперкаліємії при спільному застосуванні з інгібіторами АПФ.

Алкоголь

Алкоголь посилює гіпотензивний ефект при спільному застосуванні з інгібіторами АПФ.

Лерканідипіну гідрохлорид

Алкоголь

Слід уникати вживання алкоголю, оскільки він може потенціювати ефект судинорозширювальних гіпотензивних засобів.

Субстрати CYP3A4

Необхідно дотримуватися обережності при спільному призначенні лерканідипіну з іншими субстратами CYP3A4, такими як терфенадин, астемізол, протиаритмічні засоби III класу (наприклад аміодарон, хінідин).

Стимулятори CYP3A

До спільного застосування лерканідипіну зі стимуляторами CYP3A4, такими як протисудомні засоби (наприклад, фенітоїн, карбамазепін) і рифампіцин, слід підходити обережно, тому що гіпотензивний ефект лерканідипіну може бути знижений. Тому в таких випадках моніторинг артеріального тиску потрібно здійснювати набагато частіше звичайного.

Дигоксин

Спільне застосування 20 мг лерканідипіну у пацієнтів, які проходять тривалий курс лікування бета-метилдигоксином, не виявило випадків фармакокінетичної взаємодії. Здорові добровольці, які одержували терапію дигоксином, після введення 20 мг лерканідипіну демонстрували середнє підвищення Смакс дигоксину на 33 %, тоді як ні AUC, ні нирковий кліренс не мали значних змін. Пацієнти при спільному призначенні дигоксину повинні перебувати під суворим контролем щодо клінічних ознак дигоксинової інтоксикації.

Комбінації, які потрібно враховувати

Еналаприлу малеат

Аміфостин

При спільному застосуванні спостерігається підвищення гіпотензивного ефекту.

Трициклічні антидепресанти/нейролептичні засоби/анестезуючі засоби/наркотики

Супутнє призначення деяких знеболюючих засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних засобів з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску.

Кортикостероїди, тетракосактид (системні) (за винятком гідрокортизону, який використовують при замісній терапії хвороби Аддісона)

При спільному застосуванні спостерігається зниження гіпотензивного ефекту (кортикостероїд-індукована сіль/затримка води в організмі).

Інші гіпотензивні засоби

Супутнє введення з іншими гіпотензивними засобами може призвести до підвищення гіпотензивного ефекту еналаприлу. Супутнє застосування глицерил тринітрату (нітроглицерину) та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може призвести до подальшого зниження артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатичні або імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід

Супутнє введення вищевказаних препаратів з інгібіторами АПФ може призвести до підвищення ризику лейкопенії.

Антациди

Антацидні засоби призводять до зниження біологічної доступності інгібіторів АПФ.

Симпатоміметичні засоби

Симпатоміметичні засоби можуть знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Можливе зниження ефекту амінів, що підвищують артеріальний тиск (наприклад адреналіну).

Ацетилсаліцилова кислота і тромболітичні засоби

Еналаприл можна одночасно застосовувати з ацетилсаліциловою кислотою (у відповідній дозі для серцево-судинної профілактики) і тромболітичними засобами.

Препарати золота

Нітритні реакції (симптоми, які включають прилив крові до обличчя, блювання, нудоту і артеріальну гіпотензію) рідко спостерігаються у пацієнтів, які проходять лікування ін'єкціями препаратів золота (натрію ауротіомалат) і супутньою терапією з інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл.

Лерканідипіну гідрохлорид

Мідазолам

У добровольців літнього віку спільний прийом орального мідазоламу в дозі 20 мг підвищує абсорбцію лерканідипіну (майже до 40 %) і знижує швидкість його абсорбції (t_{max} було знижено від 1,75 до 3 годин). Змін у концентраціях мідазоламу не спостерігалось.

Метопролол

При спільному призначенні лерканідипіну і метопрололу (β -блокатора, що елімінується переважно печінкою) біодоступність метопрололу не змінювалася, тоді як біодоступність лерканідипіну знижувалася до 50 %. Цей ефект може бути наслідком зниження кровотоку в печінці, спричиненого β -блокаторами, і, отже, це може також відбуватися з іншими препаратами цього класу. Однак лерканідипін можна безпечно застосовувати одночасно з блокаторами бета-адренергічних рецепторів.

Циметидин

Спільне призначення циметидину в дозі 800 мг на день не спричиняє значних модифікацій рівня лерканідипіну в плазмі, але необхідна особлива обережність при призначенні в набагато більших дозах, оскільки біодоступність лерканідипіну і, отже, його гіпотензивний ефект можуть підвищуватися.

Флуоксетин

Дослідження взаємодії з флуоксетином (як інгібітора CYP2D6 і CYP3A4), яке проводили за участю здорових волонтерів у віці 65 ± 7 років (середній вік $\pm$ стандартне відхилення), не виявило клінічно значимої модифікації фармакокінетики лерканідипіну.

Симвастатин

Коли лерканідипін в дозі 20 мг повторно спільно призначали з 40 мг симвастатину, AUC лерканідипіну змінювалася незначно, тоді як AUC симвастатину підвищувалася до 56 % і AUC його основного активного метаболіту, β -гідроксикислоти - до 28 %. Малоімовірно, що такі зміни є клінічно значущими. Не очікується взаємодії, якщо лерканідипін приймають вранці, а симвастатин - ввечері, як показано для лікарських

засобів цієї групи.

Варфарин

Спільне призначення лерканідипіну в дозі 20 мг натще здоровим волонтерам не змінювало фармакокінетики варфарину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Незважаючи на те, що до механізму, за допомогою якого еналаприл знижує артеріальний тиск, головним чином, відносять супресію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, еналаприл є гіпотензивним навіть для пацієнтів з низькими рівнями реніну. Призначення еналаприлу знижує артеріальний тиск без значного підвищення частоти серцевих скорочень у гіпертензивних пацієнтів, які знаходяться і в положенні лежачи на спині і в положенні стоячи. Симптоматична постуральна артеріальна гіпотензія - рідкісне явище. У деяких пацієнтів вона може потребувати кількох тижнів лікування для досягнення оптимального контролю артеріального тиску. Раптова відміна еналаприлу не призводить до швидкого підвищення артеріального тиску.

Ефективне інгібування активності АПФ відбувається зазвичай через 2-4 години після орального прийому однієї дози еналаприлу. Початок гіпотензивної дії, як правило, спостерігався через одну годину з максимальним зниженням артеріального тиску через 4-6 годин після прийому. Тривалість дії дозозалежна, але при рекомендованих дозах гіпотонічний і гемодинамічний ефекти тривали щонайменше 24 години. Після прийому еналаприлу нирковий кровотік підвищується, в той час як швидкість гломерулярної фільтрації залишається без змін. Ознак затримки натрію або води не спостерігається. Однак у пацієнтів з низькою швидкістю гломерулярної фільтрації до лікування швидкість гломерулярної фільтрації, як правило, підвищується.

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

Діти.

Застосування препарату дітям віком до 16 років з артеріальною гіпертензією показали, що фармакокінетика еналаприлу при пероральному застосуванні була подібною до такої у дорослих. Пацієнтам з масою тіла менше 50 кг еналаприл призначали у дозі 0,625, 2,5 або 20 мг на добу, а пацієнтам з масою тіла 50 кг або більше - 0,625, 5 або 40 мг на добу. Прийом еналаприлу 1 раз на добу знижував нижнє значення артеріального тиску залежно від дозування. Залежність гіпотензивного ефекту еналаприлу від дози простежувалась у всіх підгрупах (вік, стадія розвитку Таннера, стать, раса).

Лерканідипін є антагоністом кальцію дигідропіридинової групи та інгібує трансмембранне надходження кальцію до серцевого м'язу і гладких м'язів. Механізм гіпотензивної дії заснований на безпосередній релаксаційній дії на судинні гладкі м'язи, що, таким чином, знижує загальну периферичну резистентність. Завдяки високому коефіцієнту мембранного поділу лерканідипін чинить пролонговану гіпотонічну дію і не виявляє негативних міотропних ефектів внаслідок його високої судинної селективності.

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

Як і у випадках з іншими асиметричними 1,4-дигідропіридинами, гіпотонічна активність лерканідипіну, головним чином, є наслідком його (S)-енантіомеру.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні взаємодії при супутньому призначенні еналаприлу та лерканідипіну не спостерігалися.

Фармакокінетика еналаприлу

Абсорбція. Еналаприл швидко абсорбується з піком сироваткових концентрацій, які спостерігаються в межах однієї години. Наявність їжі в шлунково-кишковому тракті на абсорбцію еналаприлу не впливає. Після абсорбції еналаприл швидко і екстенсивно гідролізується в еналаприлат - сильний інгібітор АПФ. Пік сироваткової концентрації еналаприлату спостерігається через 3-4 години після перорального прийому дози еналаприлу малеату. Ефективний напіврозпад для акумулювання еналаприлу досягається шляхом подальшого застосування еналаприлату через чотири дні після лікування.

Розподіл. При надграничних концентраціях, які є терапевтично значущими, відбувається зв'язування еналаприлу з білками людської плазми, яке не перевищує 60 % **Метаболізм:** Крім конверсії в еналаприлат, даних про значний метаболізм еналаприлу немає.

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

Профіль концентрації еналаприлату в плазмі крові має тривалу кінцеву фазу, що вірогідно, зумовлене вивільненням еналаприлату, який пов'язаний із АПФ. У осіб з нормальною функцією нирок стабільна концентрація еналаприлу досягається на 4-й день від початку прийому еналаприлу. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) еналаприлу при курсовому застосуванні препарату внутрішньо складає 11 годин.

Фармакокінетика лерканідипіну

Абсорбція: Лерканідипін повністю абсорбується після перорального прийому, а пікові рівні в плазмі досягаються приблизно через 1.5-3 години. Два енантіомери лерканідипіну показали ідентичні профілі рівнів у плазмі крові: час пікової концентрації у плазмі є ідентичним; і як пікова концентрація в плазмі, так і AUC, в середньому в 1.2 рази вище для (S)-енантіомеру. Елімінація напіврозпаду двох енантіомерів в основному однакова. *In vivo* не спостерігається взаємозамінності двох енантіомерів.

Внаслідок вираженого метаболізму першого проходження, абсолютна біодоступність орального лерканідипіну в умовах без голодування становить приблизно 10 %. Однак, біодоступність при прийомі здоровими волонтерами в умовах голодування знижується до 1/3 від вищевказаного значення. Оральна доступність лерканідипіну підвищується в 4 рази при прийомі його через 2 години після прийому їжі з високим вмістом жиру. Отже, препарат потрібно призначати до прийому їжі.

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

Ступінь спорідненості білків плазми з лерканідипіном перевищує 98 %. Оскільки рівні білка знижені у пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою дисфункцією, вміст вільних фракцій лерканідипіну може бути вищий.

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

Експерименти *in vitro* з людськими мікросомами печінки показали, що лерканідипін демонструє незначне інгібування двох ферментів CYP3A4 і CYP2A6 при концентраціях в 160 і 40 разів вищих, ніж пікові рівні в плазмі, які досягаються після прийому дози 20 мг. Крім того, вивчення взаємодії у людей показало, що лерканідипін не модифікує плазмові рівні мідазоламу (типового субстрату CYP3A4) або метопрололу (типового субстрату CYP2A6); крім того, в терапевтичних дозах при прийомі лерканідипіну біотрансформація препаратів, які метаболізуються CYP3A4 або CYP2A6, мабуть інгібувати не буде.

Виведення. Елімінація, головним чином, здійснюється шляхом біотрансформації.

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

Лінійність/нелінійність. Пероральний прийом лерканідипіну призводить до плазмових рівнів, які не прямо пропорційні дозі (не лінійна кінетика). Після 10, 20 або 40 мг пікові концентрації в плазмі були в співвідношенні 1:3:8, а площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» в плазмі - у співвідношенні 1:4:18, передбачають прогресивну насиченість ефекту первинного проходження через печінку. Відповідно доступність підвищується зі збільшенням дози.

Додаткова інформація про спеціальні популяції. Було показано, що фармакокінетика лерканідипіну у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів зі слабкою до помірної нирковою дисфункцією або печінковим порушенням від слабкого до помірного є подібною до таких, що спостерігається в загальній популяції пацієнтів. Пацієнти з тяжкою нирковою дисфункцією або пацієнти, які залежать від діалізу, продемонстрували більш високі концентрації препарату (приблизно 70 %). У пацієнтів з помірним і тяжким ураженням печінки системна біодоступність лерканідипіну, ймовірно, підвищена внаслідок нормального екстенсивного метаболізму препарату в печінці.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці поза їх полем зору

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

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

Місцезнаходження.

Via M. Чівіталі 1, 20148 Мілан, Італія.

Via M. Civitali 1, 20148 Milan Italy.