

## **Состав**

*действующие вещества:* лерканидипин, эналаприл;

Леркамен® АПФ 10/20 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит лерканидипина гидрохлорида 10 мг, что эквивалентно лерканидипина 9,44 мг и эналаприла малеата 20 мг, что эквивалентно эналаприла 15,29 мг;

*вспомогательные вещества:*

лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), повидон, натрия гидрокарбонат, магния стеарат;

оболочка таблетки Леркамен® АПФ 10/20: Opadry 02F22330 (гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), тальк, полиэтиленгликоль, хинолин желтый (Е 104), железа оксид желтый (Е172)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

Леркамен® АПФ 10/20: желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Эналаприл и лерканидипин. Код АТХ С09В В02.

## **Фармакодинамика**

Леркамен ® АПФ - это комбинированное лекарственное средство, состоящее из лерканидипина гидрохлорида (блокатора кальциевых каналов) и эналаприла малеата (ингибитора АПФ), двух антигипертензивных средств с комплементарным механизмом действия для контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией.

### Эналаприл

Эналаприла малеат - это соль малеиновой кислоты эналаприла, которая является производным двух аминокислот L-аланиновой и L-пролиновых. АПФ (АПФ) - это пептидилдипептидаза, которая катализирует превращение ангиотензина I в

вазопрессорный ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизуется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Подавление АПФ приводит к уменьшению уровня ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме (вследствие блокировки механизма негативного обратного связи выделение ренина), и к уменьшению секреции альдостерона.

Так как АПФ идентичен киназы II, эналаприл может также подавлять распад брадикинина, мощного вазодепрессорного пептида. Но до сих пор роль этого механизма терапевтического действия эналаприла еще не выяснена.

Несмотря на то, что эналаприл снижает артериальное давление главным образом за счет подавления ренин-ангиотензин-, он также эффективен у больных с низким уровнем ренина в плазме крови.

У больных артериальной гипертензией применение эналаприла способствует снижению артериального давления в положении лежа и стоя без существенного повышения частоты сердечных сокращений.

В редких случаях наблюдается симптоматическая ортостатическая артериальная гипотензия. У некоторых больных нормализация артериального давления происходит в течение нескольких недель лечения. Внезапное прекращение применения эналаприла не влечет к резкому повышению артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ возникает обычно в течение 2-4 часов после перорального применения одной дозы эналаприла. Начало антигипертензивного действия, как правило, наблюдается через 1 час с максимальным снижением артериального давления через 4-6 часов после применения. Продолжительность действия зависит от дозы, но при дозах, антигипертензивная и гемодинамическая действие длится не менее 24 часов.

Гемодинамические исследования с участием больных эссенциальной гипертензией доказали, что снижение артериального давления связывается со снижением периферического сосудистого сопротивления и повышением минутного сердечного выброса; изменение частоты сердечных сокращений не наблюдалась или была незначительной. После применения эналаприла почечный кровоток повышается, тогда как скорость клубочковой фильтрации остается без изменений. Признаков задержке натрия и воды не наблюдается. Однако, у больных с низкой скоростью клубочковой фильтрации до лечения, показатели, как правило, повышались.

В ходе краткосрочных клинических исследований после применения эналаприла у больных сахарным диабетом и без него с заболеванием почек наблюдалось

снижение альбуминурии и экскреции с мочой IgG и общего белка мочи.

Совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II были исследованы в двух широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и в комбинации с Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET представляло собой исследование, проведенное с участием пациентов с сердечно-сосудистым или цереброваскулярные заболевания в анамнезе или сахарным диабетом 2 типа, сопровождается признаками поражения органа-мишени. VA NEPHRON-D представляло собой исследование, проведенное с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили значимого благоприятного влияния на результат почечных и / или сердечно-сосудистых заболеваний и на смертность от них, тогда как по сравнению с монотерапией отмечался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и / или гипотонии. Учитывая сходство фармакодинамических свойств, данные результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Поэтому совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II не показано пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) представляло собой исследование, проведенное для выявления положительного эффекта от добавления алискиреном к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или тех, кто имеет оба заболевания. Данное исследование было прервано ранее в связи с повышенным риском нежелательных последствий. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и возникновения инсульта были частыми в группе, принимавшей алискирен, чем в группе, принимавшей плацебо, и сообщения о нежелательных явлениях и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) были частыми в группе, принимала алискирен, чем в группе, принимавшей плацебо.

### Лерканидипин

Лерканидипин - это антагонист кальция группы дигидропиридина, подавляющее трансмембранный приток кальция в сердечную и гладкая мышца. Механизм

антигипертензивного действия основан на прямой релаксационной действия на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению общего периферического сопротивления. Несмотря на короткий период полувыведения лерканидипина, он обладает пролонгированным гипотензивное действие за счет высокого коэффициента мембранного разделения и лишен отрицательного инотропного действия благодаря его высокой сосудистой селективности.

Так как вазодилатация, вызванная лерканидипином, развивается постепенно, острая артериальная гипотензия с рефлекторной тахикардией наблюдается редко у больных артериальной гипертензией.

Как и в других асимметричных 1,4-дигидропиридина, антигипертензивная активность лерканидипина главным образом обусловлена действием (S)-энантиомера.

### Эналаприл / лерканидипин

Сочетание этих веществ имеет аддитивный антигипертензивный эффект, снижение артериального давления происходит в большей степени, чем при приеме каждого из этих компонентов в отдельности.

### Леркамен® АПФ 10/20

В опорном (двойном слепом) дополнительном клиническом исследовании III фазы, проведенном с участием 327 пациентов без клинического ответа на эналаприл в дозе 20 мг (они определялись, как пациенты с диастолическим артериальным давлением в положении сидя 95-114 мм рт. Ст. И как пациенты с систолическим артериальным давлением в положении сидя 140-189 мм рт. ст.), остаточное снижение систолического артериального давления в положении пациента сидя при приеме комбинации эналаприла в дозе 20 мг и лерканидипина в дозе 10 мг оказалось значительно выше, чем при монотерапии (- 9,8 мм рт. ст. по сравнению с -6,7 мм рт. ст.,  $p = 0,013$ ). Аналогичную разницу проявило и остаточное снижение диастолического артериального давления в положении пациента сидя (-9,2 мм рт. Ст. По сравнению с -7,5 мм рт. Ст.,  $P = 0,015$ ). Доля пациентов с клинической ответом не была значительно выше при комбинированном лечении, чем при монотерапии: 53% по сравнению с 43% ( $p = 0,076$ ) для диастолического артериального давления в положении пациента сидя и 41% по сравнению с 33% ( $p = 0,116$ ) для систолического артериального давления в положении пациента сидя. В незначительно большего процента пациентов, принимавших комбинацию препаратов, наблюдалась нормализация диастолического (48% по сравнению с 37%,  $p = 0,055$ ) и систолического артериального давления в положении пациента сидя (33% по сравнению с 28%,  $p = 0,325$ ) по сравнению монотерапии.

## **Фармакокинетика**

При одновременном применении эналаприла и лерканидипина фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось.

### Эналаприл

*Абсорбция.* После приема внутрь эналаприл быстро абсорбируется и максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Учитывая содержание эналаприла в моче, степень его всасывания при пероральном применении в виде эналаприла малеата составляет примерно 60%. На абсорбцию эналаприла при пероральном применении не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте.

*Распределение.* После абсорбции перорального приема эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется в эналаприлат - мощный ингибитор АПФ. Пик его концентрации в сыворотке наблюдается примерно через 4 часа после перорального применения эналаприла малеата. Эффективный период полувыведения эналаприлата после многократного приема внутрь эналаприла составляет 11 часов. У лиц с нормальной функцией почек равновесная концентрация в сыворотке крови достигалась через 4 суток после начала лечения. При сверхпредельной концентрациях, которые были терапевтически значимыми, происходит связывание эналаприла с белками плазмы, не превышает 60%.

*Метаболизм.* Кроме конверсии в эналаприлат, данных о значительном метаболизме эналаприла нет.

*Выведение.* Вывод эналаприлата в основном почками. Основным компонентом мочи является эналаприлат (примерно 40% от дозы) и неизмененный эналаприл (примерно 20%).

*Почечная дисфункция.* Экспозиция эналаприла и эналаприлата повышается у больных с почечной недостаточностью. У больных с легкой или умеренной недостаточностью (клиренс креатинина 40-60 мл / мин) стабильное состояние AUC эналаприлата приблизительно в 2 раза выше, чем у больных с нормальной функцией почек после применения 5 мг 1 раз в сутки. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq$  30 мл / мин) уровень AUC повышался примерно в 8 раз. Эффективный период полувыведения эналаприлата после многократного применения эналаприла малеата продлевается при этом уровне почечной недостаточности, а время достижения равновесного состояния концентрации увеличивается. Эналаприлат можно вывести из системного кровотока с помощью гемодиализа. Клиренс диализа составляет 62 мл / мин.

*Лактация.* Через 4-6 часов после приема 20 мг перорально пик концентрации эналаприла в грудном молоке пяти женщин в послеродовой период в среднем на 1,7 мкг / л (диапазон от 0,54 до 5,9 мкг / л). Среднее значение пиков концентрации эналаприлата составило 1,7 мкг / л (диапазон от 1,2 до 2,3 мкг / л); пики концентрации возникали в разное время в течение 24 часов. Согласно данным по уровню максимальной концентрации в грудном молоке, считается, что младенец, который питается только грудным молоком, получает не более 0,16% препарата от дозы матери, подобранной в расчете на кг массы. У женщины, которая принимала внутрь по 10 мг эналаприла в сутки в течение 11 месяцев, максимальная концентрация эналаприла (2 мкг / л) наблюдался примерно через 4 часа после приема, а пик концентрации эналаприлата (0,75 мкг / л) достигался примерно через 9 часов после приема дозы. При этом общая суточная количество эналаприла в грудном молоке составляла 1,44 мкг / л, а эналаприлата 0,63 мкг / л соответственно. Через 4 часа после приема разовой дозы эналаприла 5 мг одной пациенткой и разовой дозы эналаприла 10 мг двумя пациентками уровень содержания эналаприлата в грудном молоке находился ниже предела обнаружения (<0,2 мкг / л); уровни содержания эналаприла установлены не были.

### Лерканидипин

*Абсорбция.* Лерканидипин полностью абсорбируется после перорального применения, а максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-3 часа.

Два энантиомера лерканидипина показали идентичные профили уровня в плазме время пиковой концентрации идентичен, а максимальная концентрация в плазме и AUC в среднем в 1,2 раза выше для (S)-энантиомера. Выведение полураспада двух энантиомеров в основном одинакова. In vivo взаимозаменяемость двух энантиомеров не наблюдается.

Вследствие выраженного метаболизма первичного прохождения биодоступность принятого внутрь лерканидипина в условиях голодания составляет примерно 10%. Однако биодоступность у здоровых добровольцев в условиях голодания снижается до 1/3 от вышеупомянутого значения.

Доступность перорально принятого лерканидипина повышается в 4 раза при условии его применения через 2 часа после еды с высоким содержанием жира. Соответственно, препарат следует принимать до еды.

*Распределение.* Распределение из плазмы в ткани и органы являются быстрым и экстенсивным.

Степень связывания с белками плазмы лерканидипина превышает 98%. Так как уровень белка у больных с тяжелой почечной или печеночной дисфункцией снижен, содержание свободных фракций лерканидипина может быть выше.

*Метаболизм.* Лерканидипин экстенсивно метаболизируется ферментом CYP3A4; никаких родственных соединений в моче или кале не обнаруживается. Он превращается главным образом в неактивные метаболиты и примерно 50% дозы выводится с мочой.

Эксперименты *in vitro* с человеческими микросомах печени показали, что лерканидипин незначительно подавляет два фермента - CYP3A4 и CYP2D6 - при концентрациях, в 160 и 40 раз выше, чем его максимальная концентрация в плазме, которые достигаются после применения дозы 20 мг.

Кроме этого, изучение взаимодействия у людей показало, что лерканидипин НЕ модифицирует уровень мидазолама (типичного субстрата CYP3A4) в плазме или метопролола (типичного субстрата CYP2D6). Таким образом, при применении лерканидипина в терапевтических дозах биотрансформации препаратов, метаболизирующихся CYP3A4 или CYP2D6, ожидать не следует.

*Выведение.* Выведение происходит главным образом из-за биотрансформацию. Средний терминальный период полувыведения составляет 8-10 часов; через высокое сродство с липидными мембранами терапевтическая активность увеличивается до 24 часов. После повторного применения кумуляции не наблюдалось.

*Линейность / нелинейность.* Уровень лерканидипина в плазме крови после перорального применения не прямо пропорционален дозе (нелинейная кинетика). После применения 10, 20 или 40 мг максимальная концентрация в плазме крови, наблюдаемые были в соотношении 1: 3: 8, а площади под фармакокинетической кривой «время-концентрация» в плазме - в соотношении 1: 4: 18, предусматривающий прогрессивную насыщенность метаболизма при первом прохождении. Соответственно, доступность повышается с увеличением дозы.

Дополнительная информация о специальных популяции. Было показано, что фармакокинетика лерканидипина у больных пожилого возраста и у больных с легкой и умеренной дисфункцией почек или печени сходна с таковой, наблюдаемой в общей популяции больных. У больных с тяжелой дисфункцией почек или у больных, которым проводят сеансы диализа, концентрации препарата были выше (примерно 70%). У больных с умеренным или тяжелым поражением печени системная биодоступность лерканидипина, вероятно, увеличивается, так как обычно препарат экстенсивно метаболизируется в

печени.

## Доклинические данные по безопасности

### *Комбинация эналаприла и лерканидипина*

Возможна токсичность комбинированного препарата эналаприла и лерканидипина была изучена на крысах препарат вводился перорально в течение 3 месяцев, было проведено два теста на генотоксичность.

Токсикологический профиль комбинированного препарата не отличался от профилей двух его компонентов в случае их применения отдельно.

Соответствующие данные существуют отдельно для двух компонентов - эналаприла и лерканидипина.

### Эналаприл

Доклинические данные, полученные в традиционных исследованиях по фармакологии безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности и канцерогенного действия, не проявляют какой-либо особой опасности для человека.

Данные исследований репродуктивной токсичности позволяют предположить, что эналаприл не влияет на фертильность и функционирования репродуктивной системы у крыс и не оказывает тератогенного действия. В ходе исследования препарат вводили самкам крыс к спариванию и в течение беременности, во время лактации была отмечена повышенная смертность потомства. Как оказалось, препарат проникает через плаценту и выводится с молоком. Было показано, что препараты класса ингибиторов АПФ имеют побочное влияние на позднее развитие плода, что может приводить к смерти, врожденных патологий черепа. Кроме того, сообщалось о фетотоксичности, замедление внутриутробного развития и несращение артериального протока. Эти нарушения развития частично можно объяснить прямым влиянием ингибиторов АПФ на ренин-ангиотензиновую систему плода, частично - ишемией, связанной с артериальной гипотонией матери, а также снижением плодово-плацентарного кровотока и уменьшением поступления к плоду кислорода и питательных веществ.

### Лерканидипин

Данные, полученные в ходе доклинических стандартных фармакологических исследований по безопасности, исследований по токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, а также репродуктивной токсичности, указывают на отсутствие особой опасности препарата для человека.



Значительные эффекты, которые наблюдались в длительных исследованиях на крысах и собаках, прямо или косвенно были связаны с известным влиянием высоких доз антагонистов кальция, то есть были следствием чрезмерно высокой фармакодинамической активности.

Лечение лерканидипином не влияло на фертильность и общее функционирование репродуктивной системы у крыс, однако введение высоких доз приводило к гибели потомства в пред- и постимплантационный период, а также к замедлению внутриутробного развития. В исследованиях на крысах и кроликах тератогенного влияния лерканидипина обнаружено не было, однако тератогенность других препаратов дигидропиридинового ряда в исследованиях на животных была обнаружена. Применение высоких доз лерканидипина (12 мг / кг / сут) во время родов может приводить к дистоции.

Процесс распределения лерканидипина и / или его метаболитов в организме беременных животных и их проникновения в молоко не изучались.

## **Показания**

Леркамен® АПФ 10/20:

лечения эссенциальной гипертензии у больных, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при монотерапии эналаприла малеата в дозе 20 мг. Начинать лечение артериальной гипертензии сразу комбинированным препаратом Леркамен® АПФ 10/20 не следует.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующим веществам препарата, любого ингибитора АПФ или блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, а также к любой из вспомогательных веществ (см. Раздел «Состав»).
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека в результате предварительного лечения ингибитором АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротического отека.
- Беременность или планирование беременности (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Одновременное применение препарата Леркамен ® АПФ и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и « Фармакодинамика»).

- Обструкция оттока крови из левого желудочка, в том числе стеноз аорты.
- Застойная сердечная недостаточность, по поводу которой не проводилось лечение.
- Нестабильная стенокардия.
- В течение одного месяца после перенесенного инфаркта миокарда.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл / мин), в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

Одновременное применение с:

- мощными ингибиторами СYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- циклоспорином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- грейпфрутовым соком (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Антигипертензивное действие препарата Леркамен ® АПФ может быть усилена другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление, такими как диуретики, β-блокаторами, α-блокаторами и другими веществами.

Кроме этого, наблюдаются следующие взаимодействия с каждым из действующих веществ этого лекарственного средства.

### Эналаприла малеат

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензиновой-системы*

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада *ренин-ангиотензиновой-системы* (РААС), связанной с одновременным применением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном, приводит к повышению частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с использованием одного средства, действующего на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

### Калийсберегающие диуретики и добавки, содержащие калий

Ингибиторы АПФ снижают потерю калия, вызванную диуретиками. Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавки, содержащие калий, или вещества, содержащие соли калия, могут привести к значительному повышению концентрации калия в сыворотке крови. Если такие препараты сопутствующей назначают при доказанной гипокалиемии, то их нужно применять с осторожностью и под частым контролем содержания калия в сыворотке (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Диуретики (тиазидные и петлевые диуретики)

Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к снижению объема циркулирующей крови и риск артериальной гипотензии в начале применения эналаприла (см. Раздел «Особенности применения»). Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем отмены диуретиков, увеличение употребления соли или жидкости или применением низкой начальной дозы эналаприла.

#### Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, попутно принимают ингибиторы mTOR, могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Бисептол (триметоприм / сульфаметоксазол)

Пациенты, попутно принимают ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), могут иметь повышенный риск возникновения гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Другие антигипертензивные средства

Одновременное применение с другими антигипертензивными средствами может привести к усилению действия эналаприла. Одновременное применение нитроглицерина и других нитратов или сосудорасширяющих средств может привести к дополнительному снижению артериального давления.

#### *Литий*

Во время сопутствующего применения лития с ингибиторами АПФ наблюдалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке и усиление его токсических эффектов. Одновременное применение диуретиков группы тиазидов может увеличивать концентрацию уровней лития и, соответственно, усиливать токсические эффекты лития при одновременном применении с ингибиторами

АПФ. Поэтому применение эналаприла с препаратами лития не рекомендуется, но если их одновременное применение необходимо, то нужен тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке (см. « Особенности применения» ).

### *Трициклические антидепрессанты / антипсихотические / анестетики / наркотические средства*

При одновременном применении некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотиков с ингибиторами АПФ возможно дополнительное снижение артериального давления (см. Раздел «Особенности применения» ).

### *Нестероидные противовоспалительные препараты, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффективность диуретиков и других антигипертензивных препаратов. Поэтому антигипертензивное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ может быть снижена при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Совместное применение НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ сопровождается аддитивным эффектом в виде повышения концентрации калия в сыворотке и может приводить к ухудшению функции почек. Как правило, данные эффекты обратимы. В редких случаях может развиваться острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушением функции почек (у пациентов пожилого возраста или обезвоженных пациентов, включая тех, кто получает терапию диуретиками). Поэтому совместный прием этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно пациентам с нарушением функции почек. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости. Как после начала совместной терапии, так и впоследствии функцию почек следует периодически контролировать.

### *Препараты золота*

При одновременном применении ингибиторов АПФ, в том числе эналаприла, с препаратами золота, предназначенными для инъекционного введения (натрия ауротиомалат), были сообщения о возникновении редких нитритоподобных реакций, сопровождающихся такими симптомами, как приливы к лицу, тошнота, рвота и артериальная гипотензия.

### *Симпатомиметики*

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

### *Противодиабетические средства*

Проведенные эпидемиологические исследования позволили предположить, что применение ингибиторов АПФ одновременно с гипогликемическими средствами (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к снижению уровня глюкозы в крови с риском возникновения гипогликемии. Наиболее вероятно данный феномен возникает в первые недели совместной лечения и у больных с нарушениями функции почек (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

### Алкоголь

Алкоголь усиливает гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

### *Ацетилсалициловая кислота, тромболитиков и $\beta$ -блокаторы*

Одновременное применение эналаприла с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и  $\beta$ -блокаторами опасности не представляет.

### Лерканидипин

#### *Ингибиторы CYP3A4*

Поскольку лерканидипин метаболизируется ферментом CYP3A4, одновременное применение ингибиторов и индукторов CYP3A4 может повлиять на метаболизм и выведение лерканидипина.

Комбинированное применение лерканидипина и мощных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, ритонавира, эритромицина, тролеандомицина) противопоказано (см. «Противопоказания»).

В рамках исследования взаимодействия с кетоконазолом, мощным ингибитором CYP3A4, был отмечен значительный рост уровней плазменных концентраций лерканидипина (15-кратное увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и 8-кратный рост  $C_{max}$  еутомера S-лерканидипина).

### Циклоспорин

Циклоспорин и лерканидипин нельзя применять вместе (см. Раздел «Противопоказания»).

После совместного применения наблюдалось увеличение концентраций обоих препаратов в плазме. Исследование с участием молодых добровольцев показало,

что при введении циклоспорина через 3 часа после приема лерканидипина уровень лерканидипина в плазме не меняется, однако AUC циклоспорина увеличивается на 27%. При одновременном применении лерканидипина и циклоспорина наблюдалось 3-кратный рост уровня лерканидипина в плазме и увеличение AUC циклоспорина на 21%.

### *Сок грейпфрута*

Лерканидипин не следует принимать вместе с соком грейпфрута (см. Раздел «Противопоказания»).

Как и в других дигидропиридинов, метаболизм лерканидипина замедляется под влиянием сока грейпфрута с последующим повышением системной доступности лерканидипина и усилением гипотензивного действия.

### *Алкоголь*

Следует воздерживаться от употребления алкоголя в связи с тем, что он способен усиливать сосудорасширяющий эффект антигипертензивных препаратов (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Субстраты CYP3A4*

Нужно быть осторожным при одновременном назначении лерканидипина с другими субстратами CYP3A4, такими как терфенадин, астемизол, антиаритмические средства III класса (например амиодарон, хинидин).

### *Индукторы CYP3A4*

Нужно быть осторожным при одновременном применении лерканидипина с индукторами CYP3A4, такими как противосудорожные средства (например фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, потому что антигипертензивное действие лерканидипина может быть снижено. Таким образом, необходимо чаще чем обычно контролировать уровень артериального давления.

### *Дигоксин*

Одновременное применение 20 мг лерканидипина у больных, постоянно принимали  $\beta$ -метилдигоксин, не выявило никакой фармакокинетического взаимодействия. У здоровых добровольцев одновременное применение 20 мг лерканидипина с дигоксином приводило к повышению  $C_{max}$  (среднего максимального значения) дигоксина на 33%, тогда как происходило значимых изменений ни AUC (площадь под кривой), ни почечного клиренса. Больные, которые одновременно применяют лерканидипин и дигоксин, должны находиться под строгим контролем относительно возможного появления

клинических признаков интоксикации дигоксином.

### *Мидазолам*

У добровольцев пожилого возраста сопутствующее пероральное применение мидазолама в дозе 20 мг усиливало всасывания лерканидипина (примерно на 40%), но снижало его скорость всасывания ( $t_{max}$  увеличился с 1,75 до 3 часов). Концентрация мидазолама не менялась.

### *Метопролол*

Одновременное применение лерканидипина и метопролола ( $\beta$ -блокатор, что выводится из организма преимущественно через печень) не выявило изменения биодоступности метопролола, тогда как биодоступность лерканидипина снижалась на 50%. Этот эффект может быть следствием снижения кровотока в печени, вызванного  $\beta$ -блокаторами, и, соответственно, это может происходить и с другими препаратами этого класса. Однако лерканидипин можно безопасно применять в то же время, что и блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.

### *Циметидин*

Одновременное применение циметидина в дозе 800 мг в сутки не вызывает существенных изменений уровня лерканидипина в плазме, но нужна осторожность при применении значительно больших доз циметидина, потому что биодоступность, а следовательно и гипотензивное действие лерканидипина могут повышаться.

### *Флуоксетин*

Исследование взаимодействия лерканидипина с флуоксетином как ингибитором CYP2D6 и CYP3A4, которое проводилось с участием здоровых добровольцев в возрасте  $65 \pm 7$  лет (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), не выявило клинически значимой модификации фармакокинетики лерканидипина.

### *Симвастатин*

Когда лерканидипин в дозе 20 мг повторно одновременно применяли 40 мг симвастатина, AUC лерканидипина менялась незначительно, тогда как AUC симвастатина повышалась до 56% и AUC его основного метаболита,  $\beta$ -гидроксикислоты, - до 28%. Маловероятно, что такие изменения являются клинически значимыми. Не ожидается взаимодействия, если лерканидипин принимать утром, а симвастатин - вечером, как это показано для препаратов этой группы.

### *Варфарин*

Одновременное применение лерканидипина в дозе 20 мг натошак здоровым добровольцам не меняло фармакокинетики варфарина.

### *Дети*

Исследование взаимодействий проводились только с участием взрослых.

## **Особенности применения**

### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. При лечении эналаприлом пациентов с артериальной гипертензией риск симптоматической гипотензии возрастает, если нарушен водно-электролитный баланс и происходит потеря жидкости, например, после лечения диуретиками, диеты с ограничением соли, диализа, диареи или рвоты (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). У пациентов с сердечной недостаточностью (с сопутствующей почечной недостаточностью или без таковой) наблюдалась симптоматическая гипотензия. Она чаще возникает у пациентов с сердечной недостаточностью более тяжелой степени, что связано с применением высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемией или нарушением функции почек. Лечение таких пациентов следует начинать под наблюдением, а также следует продолжать это наблюдение при изменении дозы эналаприла и / или диуретика. Эти же рекомендации применимы к пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярной патологией, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

В случае артериальной гипотензии пациента следует перевести в положение лежа на спине и в случае необходимости, провести инфузию физиологического раствора. Обратная гипотензивное действие не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, которое может быть продлен после того, как артериальное давление повысится после пополнения объема.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или низким артериальным давлением эналаприл может способствовать дополнительному снижению артериального давления. Данный эффект является ожидаемым и обычно не является причиной прекращения терапии. Если артериальная гипотензия симптоматической то может возникнуть необходимость уменьшения дозы и / или отмены диуретика и / или эналаприла.

### *Синдром слабости синусового узла*



С осторожностью следует назначать препарат больным с синдромом слабости синусового узла, если искусственный водитель ритма НЕ имплантированный.

### *Нарушение функции левого желудочка и ишемическая болезнь сердца*

Несмотря на то, что гемодинамически контролируемые исследования не выявили никаких нарушений функции желудочков, препараты группы блокаторов кальциевых каналов нужно с осторожностью применять больным с нарушением функции левого желудочка. Предполагается, что применение некоторых препаратов дигидропиридинового ряда короткого действия может ассоциироваться с повышенным сердечно-сосудистым риском у больных ишемической болезнью сердца. Хотя лерканидипин - препарат длительного действия, нужно быть осторожным, применяя его таким пациентам.

В редких случаях применение некоторых препаратов дигидропиридинового ряда может привести прекардиальной боль или стенокардию. Очень редко у больных с имеющимися приступами стенокардии может увеличиваться их частота, продолжительность и тяжесть. Возможны отдельные случаи инфаркта миокарда (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Применение при нарушении функции почек*

Особая осторожность требуется при применении эналаприла больным с легкой или умеренной нарушением функции почек. Частью рутинного наблюдения за такими пациентами, является плановый контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови. Сообщение о почечной недостаточности, обусловленной применением эналаприла, касались главным образом больных с тяжелой сердечной недостаточностью или с основным заболеванием почек, в том числе со стенозом почечных артерий. В случае своевременного диагностирования и соответствующего лечения почечная недостаточность, вызванная действием эналаприла, имеет обратимый характер. У некоторых больных с артериальной гипертензией без предварительного заболевания почек комбинированное применение эналаприла и диуретического средства может вызвать повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Может потребоваться уменьшение дозы эналаприла и / или отмена диуретического средства. В таких случаях следует учитывать наличие стеноза почечной артерии (см. Раздел «Особенности применения. Реноваскулярная артериальная гипертензия»).

### *Реноваскулярная артериальная гипертензия*

Применение ингибиторов АПФ у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии единственной почки повышает риск возникновения артериальной гипотензии и почечной недостаточности. В этом случае нарушение функции

почек может сопровождаться лишь незначительными изменениями концентрации креатинина в сыворотке. Лечение таких больных нужно начинать под непосредственным медицинским контролем с применением низких доз и осторожным изменением дозы, а функцию почек следует контролировать в начале и во время лечения.

### *Трансплантация почек*

Опыта применения лерканидипина и эналаприла больным, недавно перенесшим трансплантацию почки, нет. Поэтому таким пациентам применять Леркамен® АПФ не рекомендуется.

### *Печеночная недостаточность*

Антигипертензивный эффект лерканидипина может усиливаться у больных с нарушением функции печени. Изредка при применении ингибиторов АПФ у больных наблюдается синдром, который начинается холестатической желтухой или гепатитом, быстро прогрессирует до внезапного развития некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неясен. Больные, у которых развилась желтуха или заметно повысился уровень печеночных ферментов при применении ингибиторов АПФ, должны прекратить их прием, и таким пациентам нужно назначить соответствующее лечение.

### *Нейтропения / агранулоцитоз*

У больных, принимающих ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии нейтропении / агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. Нейтропения оказывается в редких случаях у больных с нормальной функцией почек и без особых факторов риска. Эналаприл следует с особой осторожностью применять больным с сосудистым коллагенозом, при лечении иммунодепрессивными средствами, аллопурином, прокаинамидом или при наличии нескольких этих факторов риска, особенно при предыдущем нарушении функции почек. У некоторых пациентов развивались тяжелые инфекционные процессы, которые не подвергались антибиотикотерапии. При применении эналаприла у таких больных рекомендуется регулярно контролировать лейкоцитарную формулу, а больных нужно проинструктировать о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

### *Гиперчувствительность / ангионевротического отека*

При лечении ингибиторами АПФ, в частности эналаприл, сообщалось о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани. Такой отек может развиваться в любой момент в течение лечения. В этом случае следует немедленно прекратить прием эналаприла; пациент должен

находиться под наблюдением до полного исчезновения всех симптомов. Даже если отек поражает только язык, без сопутствующей дыхательной недостаточности, необходимо длительное наблюдение, поскольку лечение антигистаминными средствами и ГКС может быть недостаточным.

В редких случаях сообщалось о смерти пациента в связи с ангионевротического отека гортани или языка. При отеке языка, голосовой щели или гортани отмечается повышенный риск обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших операцию на дыхательных путях.

Если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань и вызвать обструкцию дыхательных путей, следует немедленно проводить необходимое лечение, которое может включать подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3 мл - 0,5 мл) и / или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

У представителей негроидной расы отмечены более частые случаи ангионевротического отека по сравнению с другими пациентами, которые получали ингибиторы АПФ.

Пациенты с ангионевротического отека другой этиологии в анамнезе при назначении ингибиторов АПФ относятся к группе повышенного риска данного осложнения (см. Раздел «Противопоказания»).

Повышенный риск возникновения ангионевротического отека (например отек дыхательных путей или языка с респираторным нарушением или без него) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») наблюдался при совместном применении ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR (например, с сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом).

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии, направленной против яда перепончатокрылых.

Анафилактоидные реакции, угрожающие жизни, редко возникают при применении ингибиторов АПФ и одновременного проведения десенсибилизирующей терапии против яда перепончатокрылых. Таких реакций можно избежать путем временной отмены приема ингибитора АПФ до начала десенсибилизирующей терапии.

*Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)*

Анафилактоидные реакции, угрожающие жизни, редко возникают при применении ингибиторов АПФ и одновременного проведения афереза ЛПНП с

декстрана сульфатом. Таких реакций можно избежать путем временной отмены приема ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

### *Гипогликемия*

У пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в начале лечения ингибиторами АПФ необходим тщательный контроль гипогликемии, особенно в первый месяц комбинированной терапии (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Кашель*

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель имеет непродуктивный характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

### *Оперативные вмешательства / анестезия*

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением средств, которые вызывают гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному освобождению ренина. Если при этом возникает артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она может быть откорректирована путем увеличения объема жидкости.

### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, в том числе эналаприл, отмечалось увеличение сывороточной концентрации калия. Повышенный риск развития гиперкалиемии отмечается при почечной недостаточности, ухудшении почечной функции, если возраст пациента > 70 лет, гипоальдостеронизм, при сахарном диабете, интеркуррентных заболеваниях, особенно при обезвоживании, острой сердечной декомпенсации, метаболический ацидоз и одновременном приеме калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорид), калиевых добавок или заменителей солей, содержащих калий, а также других действующих веществ, вызывающих увеличение сывороточного калия (таких как гепарин, ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол)). При применении препаратов калия, калийсберегающих диуретиков и заменителей соли, содержащих калий, у пациентов с нарушениями функции почек возможно значительное повышение концентрации калия в сыворотке. Гиперкалиемия способна вызвать развитие аритмий тяжелой степени, в том числе с летальным

исходом. Если же применение вышеназванных препаратов одновременно с эналаприлом целесообразно, лечение следует проводить с осторожностью, часто контролируя концентрацию калия в сыворотке (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Рекомендуемый регулярный контроль калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Литий*

Комбинация лития и эналаприла обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РААС)*

Существуют свидетельства, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном увеличивает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС на фоне совместного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Если терапия с двойной блокадой является абсолютно необходимым, то ее следует проводить только под наблюдением специалиста, а также на фоне тщательного наблюдения за функцией почек, содержанием электролитов и артериальным давлением.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II не показано пациентам с диабетической нефропатией.

### Индукторы CYP3A4

Индукторы CYP3A4, такие как противосудорожные средства (например фенитоин, карбамазепин) и рифампицин, могут снижать уровень лерканидипина в сыворотке крови, и поэтому эффективность действия лерканидипина может оказаться ниже ожидаемой (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### Этнические различия

Как и в случае применения других ингибиторов АПФ у пациентов негроидной расы антигипертензивный эффект эналаприла может быть менее выражен, чем у пациентов других рас, возможно, из-за большей распространенности низкого уровня ренина у лиц данной расы.

### *Беременность*

Лекарственный препарат противопоказан беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению в период беременности.

### *Лактация*

Леркамен® АПФ не рекомендуется к применению в период лактации (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### Дети

Безопасность и эффективность данного комбинированного препарата для детей во время контролируемых исследований не доказаны.

### *Алкоголь*

Следует избегать употребления алкоголя за того, что он может привести к усилению сосудорасширяющего антигипертензивного действия лекарственных средств.

### *Лактоза*

Больным с наследственной непереносимостью галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует применять данное лекарственное средство.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Леркамен ® АПФ оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами. Однако следует быть осторожным, так как могут возникать головокружение, астения, утомляемость, а в редких случаях - сонливость (см. Раздел «Побочные реакции»).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

## Беременность

### *Эналаприл*

Ингибиторы АПФ (эналаприл) противопоказаны беременным и женщинам, планирующим беременность.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного действия, связанного с применением ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не позволяют сделать каких-либо определенных выводов; однако незначительное повышение риска не может быть исключено. Пациенткам, планирующим беременность, следует заменить терапию ингибиторами АПФ на терапию альтернативными антигипертензивными средствами, которые имеют установленный профиль безопасности для применения в период беременности, кроме случаев, когда терапия ингибиторами АПФ считается необходимой. Когда диагностируется беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать терапию альтернативными средствами.

Применение ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности приводит у человека к эффектам фетотоксичности (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. Раздел «Доклинические данные по безопасности»). У матери возможно развитие олигогидрамнион, вероятно, как проявление сниженной функции почек плода что может привести к контрактур конечностей, краниоцефальных деформаций и гипоплазии легких. В случае применения ингибитора АПФ во II и III триместрах беременности следует проводить ультразвуковое исследование пациенток для проверки функции почек и состояния костей черепа. Младенцев, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо наблюдать по артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Лерканидипин*

В исследованиях лерканидипина на животных тератогенных эффектов выявлено не было, однако эти эффекты проявлялись под влиянием других дигидропиридиновых соединений.

Клинические данные по применению лерканидипина в период беременности отсутствуют, поэтому его прием не рекомендуется беременным или женщинам репродуктивного возраста, не применяют эффективную контрацепцию.

## Комбинация эналаприла и лерканидипина

Исходя из вышесказанного, прием препарата Леркамен ® АПФ противопоказан беременным и женщинам, планирующим беременность. Когда диагностируется беременность, лечение данным лекарственным средством следует немедленно прекратить и при необходимости начать терапию альтернативными средствами. Данных по применению эналаприла малеата / лерканидипина гидрохлорида беременным недостаточно или нет. Исследования на животных недостаточны относительно репродуктивной токсичности (см. Раздел «Доклинические данные по безопасности»).

### Кормления грудью

#### *Эналаприл*

Некоторые фармакокинетические данные показывают очень низкие концентрации эналаприла в грудном молоке (см. Раздел «Фармакокинетика»). Хотя незначительные концентрации ингибиторов АПФ не имеют клинического значения, через гипотетический риск возникновения побочных реакций у младенцев (воздействие на сердечно-сосудистую систему и функцию почек), а также в связи с недостаточностью опыта клинического применения препарата Леркамен ® АПФ, проводить лечение эналаприлом пациенток кормления грудью недоношенных или детей первых недель жизни, не рекомендуется. При грудном вскармливании младенца в более старшем возрасте прием препарата Леркамен® АПФ матерью допускается только в случае крайней необходимости и при условии медицинского наблюдения за младенцем относительно возникновения побочных реакций.

#### *Лерканидипин*

Данные о выделении лерканидипина с грудным молоком отсутствуют.

### Комбинация эналаприла и лерканидипина

В соответствии с вышесказанным, Леркамен ® АПФ не рекомендуется к применению во время кормления грудью.

### Фертильность

Сообщалось о случаях, когда у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов, возникали обратные биохимические изменения в головке сперматозоида, способны негативно влиять на процесс оплодотворения. При повторных неудачных попытках экстракорпорального оплодотворения, а также при отсутствии других объяснений следует допускать возможность того, что причиной этих неудач могло быть применение блокаторов кальциевых каналов.



## **Способ применения и дозы**

Леркамен® АПФ 10/20

Если артериальное давление больного контролируется недостаточно при монотерапии эналаприла малеата в дозе 20 мг, то лечение можно продолжить, применяя более высокие дозы эналаприла малеата, или можно применить комбинированное лекарственное средство Леркамен® АПФ 10/20.

Рекомендуется индивидуальный подбор дозы с учетом компонентов препарата. В приемлемых с клинической точки зрения случаях возможна прямая замена монотерапии на комбинированный препарат с фиксированными дозами компонентов.

### *Дозировки*

Рекомендуемая доза - одна таблетка один раз в день как минимум за 15 минут до еды.

### *Больные пожилого возраста*

Доза зависит от состояния почек пациента (см. Раздел «Больные с нарушением функции почек»).

### *Больные с нарушением функции почек*

Леркамен® АПФ противопоказан больным с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) или больным, которым проводят гемодиализ (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Следует соблюдать осторожность при применении препарата больным с легкой или умеренной нарушением функции почек.

### *Больные с нарушением функции печени*

Леркамен® АПФ противопоказан больным с тяжелым нарушением функции печени. Следует соблюдать осторожность при применении препарата больным с легкой или умеренной нарушением функции печени.

### Способ применения

Меры предосторожности при приеме данного лекарственного препарата или обращении с ним:

- препарат преимущественно следует принимать утром, по меньшей мере за 15 минут до завтрака;

- данный препарат не следует принимать с грейпфрутовым соком (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Противопоказания»).

## **Дети**

Применение препарата Леркамен ® АПФ детям для лечения артериальной гипертензии не показано.

## **Передозировка**

В рамках послерегистрационного опыта сообщали о нескольких случаях умышленного передозировки, которые нуждались в госпитализации, связанных с приемом эналаприла / лерканидипина в дозе от 100 до 1000 мг каждого вещества. Симптомы, о которых сообщали (снижение систолического давления, брадикардия, беспокойство, сонливость и боль в боку), могли быть следствием сопутствующего применения других лекарственных препаратов в высоких дозах (например  $\beta$ -блокаторов).

Симптомы передозировки эналаприла и лерканидипина отдельно.

Наиболее явные признаки передозировки эналаприла, о которых сообщалось до сих пор, - это значительная артериальная гипотензия (которая начинается примерно через 6 часов после приема таблеток) и сопровождается блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором. При передозировке ингибиторами АПФ могут развиваться следующие симптомы: острая сосудистая недостаточность, электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель. После приема 300 мг и 440 мг эналаприла уровень эналаприлата в сыворотке крови был выше соответственно в 100 и 200 раз по сравнению с уровнем, который обычно наблюдается после приема терапевтических доз.

Как и в других дигидропиридинов, передозировка лерканидипина может вызвать выраженную периферическую вазодилатацию со значительной гипотензии и рефлекторной тахикардией.

Лечение при передозировке эналаприла и лерканидипина отдельно.

При передозировке эналаприла рекомендуется провести инфузию физиологического раствора. При развитии артериальной гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение. По возможности следует провести инфузию ангиотензина II и / или введение катехоламинов. При

оказании помощи сразу после приема таблеток следует принять меры по удалению эналаприла малеата из желудочно-кишечного тракта (например, путем индукции рвоты, промывание желудка, введение абсорбентов или сульфата натрия). С циркуляторного русла эналаприлат можно вывести с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). При устойчивой брадикардии показана терапия с использованием кардиостимулятора. При этом следует постоянно контролировать жизненно важные показатели, сывороточные уровни электролитов и креатинина.

В случае развития тяжелой артериальной гипотензии, брадикардии и потери сознания после приема лерканидипина следует принять меры по поддержке кровообращения с введением атропина для купирования брадикардии. Учитывая длительную фармакологическое действие лерканидипина, по состоянию сердечно-сосудистой системы пациента с передозировкой необходимо наблюдать в течение не менее 24 часов. Данные об эффективности применения диализа отсутствуют. В связи с очень высокой липофильностью препарата его плазматические уровни, скорее всего, не будут служить индикаторами продолжительности периода риска. Диализ может оказаться неэффективным.

### **Побочные реакции**

Безопасность препарата Леркамен ® АПФ оценивали в ходе пяти двойных слепых контролируемых клинических исследований и в двух долгосрочных открытых расширенных фазах. В общем 1141 пациент получал Леркамен ® АПФ. Побочные реакции данной комбинированной терапии соответствуют тем побочным реакциям, которые присущи составляющим компонентам препарата, если их применять отдельно. Побочные реакции, чаще всего возникают в ходе лечения Леркамен ® АПФ кашель (4,03%), головокружение (1,67%) и головная боль (1,67%).

В таблице ниже распределены по органам и системам органов MedDRA и частотой возникновения побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата Леркамен ® АПФ, для которых существует явный причинно-следственная связь. Классификация частот: очень часто (> 1/10); часто ( $\geq 1 / 100$  до <1/10); нечасто ( $\geq 1 / 1000$  до <1/100); редко ( $\geq 1 / 10000$  до <1/1000); очень редко (<1/10000); неизвестно (оценка по имеющимся данным невозможно).

Со стороны системы крови и лимфатической системы	
нечасто	тромбоцитопения

редко	Пониженный уровень гемоглобина
Со стороны иммунной системы	
редко	гиперчувствительность
Со стороны питания и обмена веществ	
нечасто	гиперкалиемия
Со стороны психики	
нечасто	ощущение тревоги
Со стороны нервной системы	
часто	Головокружение, головная боль
нечасто	Головокружение при вставании
Со стороны органов слуха и лабиринта	
нечасто	головокружение
редко	Шум в ушах
Со стороны сердца	
нечасто	Тахикардия, сердцебиение
Со стороны сосудистой системы	
нечасто	Приливы, гипотония
редко	Острая сосудистая недостаточность
Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	
часто	кашель
редко	Сухость в горле, боль в ротоглотке
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
нечасто	Боль в животе, запор, тошнота
редко	Диспепсия, отек губ, заболевания языка, диарея, сухость во рту, гингивит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
нечасто	Повышение уровня АЛТ и АСТ
Со стороны кожи и подкожных тканей	
нечасто	эритема
редко	Ангионевротического отека, отек лица, дерматит, сыпь, крапивница
Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	
нечасто	артралгия
Со стороны почек и мочевыводящих путей	
нечасто	полакиурия

редко	Никтурия, полиурия
Со стороны половой системы и молочных желез	
редко	эректильная дисфункция
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
нечасто	Астения, утомляемость, ощущение жара, периферические отеки

Побочные эффекты, возникшие только у одного пациента, приведены с частотой «редко».

## Дополнительная информация по отдельным компонентам

Побочные реакции, о которых сообщали в одном из компонентов (эналаприл или лерканидипин) могут быть также потенциальными побочными реакциями препарата Леркамен ® АПФ, даже если они не наблюдались во время клинических испытаний или в течение постмаркетингового периода.

### Эналаприл

Эналаприл может вызвать нижеприведенные побочные реакции.

#### *Со стороны системы крови и лимфатической системы*

Нечасто: анемия (в том числе апластическая и гемолитическая).

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

#### *Со стороны эндокринной системы*

Неизвестно: синдром нарушения секреции АДГ (SIADH).

#### *Со стороны обмена веществ и питания*

Нечасто: гипогликемия (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Со стороны нервной системы и психические расстройства*

Часто: головная боль, депрессия.

Нечасто: спутанность сознания, сонливость, бессонница, повышенная возбудимость, парестезии, головокружение.

Редко: патологические сновидения, расстройства сна.

#### *Со стороны органов зрения*

Очень часто: нечеткость зрения.

#### *Со стороны сердечно-сосудистой системы*

Очень часто: головокружение.

Часто: гипотензия (в том числе ортостатическая гипотензия), обморок, боль в грудной клетке, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия.

Нечасто: ортостатическая гипотензия, сердцебиение, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения \*, вероятно, на фоне тяжелой артериальной гипотензии у пациентов из группы риска (см. Раздел «Особенности применения»).

Редко: болезнь Рейно.

Частота возникновения явлений по сравнению с частотой при приеме плацебо и в группах активного контроля в клинических испытаниях.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*

Очень часто: кашель.

Часто: одышка.

Нечасто: ринорея, боль в горле или осиплость голоса, бронхоспазм / астма.

Редко: легочный инфильтрат, ринит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Очень часто: тошнота.

Часто: диарея, боль в животе, изменение вкуса.

Нечасто: кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы.

Редко: стоматит / афтозные язвы, глоссит.

Очень редко: ангионевротического отека кишечника.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей*

Редко: печеночная недостаточность, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), гепатит с некрозом, холестаза (в том числе с желтухой).

*Со стороны кожи и подкожных тканей*

Часто: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротического отека (зафиксированы случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Особенности применения»).

Нечасто: гипергидроз, зуд, крапивница, алопеция.

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

Описанный симптомокомплекс, который может включать следующие явления: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия / миозит, артралгия / артрит, положительный титр АНА, повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз. Может возникать сыпь, фотосенсибилизация или другие нарушения со стороны кожи.

#### *Со стороны почек и мочевыводящей системы*

Нечасто: почечная дисфункция, почечная недостаточность, протеинурия.

Редко: олигурия.

#### *Со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

Нечасто: импотенция.

Редко: гинекомастия.

#### *Нарушение общего характера*

Очень часто: астения.

Часто: утомляемость.

Нечасто: мышечные судороги, приливы, шум в ушах, слабость, лихорадка.

#### *Данные обследования*

Часто: гиперкалиемия, повышение концентрации в сыворотке крови креатинина.

Нечасто: повышение концентрации мочевины в крови, гипонатриемия.

Редко: повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня билирубина в сыворотке крови.

#### Лерканидипин

В контролируемых клинических исследованиях наиболее распространенными были такие побочные реакции: головная боль, головокружение, периферические отеки, тахикардия, сердцебиение и приливы, частота возникновения каждой из перечисленных реакций среди пациентов - менее 1%.

#### Со стороны иммунной системы

Очень редко: гиперчувствительность.



### *Нарушение психики*

Редко: сонливость.

### *Со стороны нервной системы*

Нечасто: головокружение, головная боль.

### *Со стороны сердца*

Нечасто: тахикардия, сердцебиение.

Редко: стенокардия.

### *Со стороны сосудистой системы*

Нечасто: приливы.

Очень редко: обморок.

### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

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

### *Со стороны кожи и подкожных тканей*

Редко: высыпания.

### *Со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани*

Редко: миалгия.

### *Со стороны почек и мочевыводящих путей*

Редко: полиурия.

### Нарушение общего характера

Нечасто: периферические отеки.

Редко: астения, утомляемость. На основании отдельных сообщений в постмаркетинговый период зафиксированы такие очень редкие побочные реакции (<1/10000): гипертрофия десен, обратимое повышение уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови, артериальная гипотензия, частое мочеиспускание и боль в грудной клетке.

Некоторые препараты дигидропиридинового ряда редко могут вызывать прекардиальный боль или стенокардию. Очень редко у пациентов с имеющимися

приступами стенокардии возможно увеличение их частоты, продолжительности и тяжести. В редких случаях может развиваться инфаркт миокарда.

Лерканидипин не проявляет негативного влияния на уровень сахара в крови и липидов в сыворотке крови.

#### *Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск в отношении данного лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Для защиты от действия света и влаги препарат хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, 2 блистера в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Рекордати индустрии Кимико е Фармачеутика С.п.А., Италия.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Виа Маттео Чивитали, 1 - 20148 Милан (МИ), Италия.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).