

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони
здоров'я України
15.01.2024 № 76
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20335/01/01
№ UA/20335/01/02
№ UA/20335/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПОЛАПРИЛ А
(POLAPRIL A)

Склад:

діючі речовини: раміприл; амлодипін;

1 капсула містить

5 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) або

10 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або

10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, кросповідон (тип Б), гліцеролу дибегенат;

оболонка капсули: желатин; титану діоксид (Е 171); індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 5 мг + 5 мг: тверді желатинові капсули розміром 3 блакитного кольору, наповнені білим або майже білим порошком або злегка ущільненим агломератом;

капсули по 10 мг + 5 мг: тверді желатинові білі капсули розміром 1, наповнені білим або майже білим порошком або злегка ущільненим агломератом;

капсули по 10 мг + 10 мг: тверді желатинові капсули розміром 1 синього кольору, наповнені білим або майже білим порошком або злегка ущільненим агломератом.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систем. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту та блокатор кальцієвих каналів. Код АТХ С09В В07.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Раміприл

Механізм дії. Раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу І (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа ІІ). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину І на активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор) ангіотензин ІІ, а також розщеплення активного вазодилататора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину ІІ та інгібування розщеплення брадикініну призводить до розширення кровоносних судин.

Оскільки ангіотензин ІІ також стимулює вивільнення альдостерону, внаслідок дії раміприлату секреція альдостерону зменшується. Середня відповідь на монотерапію

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

інгібітором АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією негроїдної раси афро-карибського походження (зазвичай у цій популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією концентрація реніну низька) була нижчою порівняно з такою у представників інших рас.

Фармакодинамічні ефекти. Антигіпертензивні властивості. Застосування раміприлу спричинює виражене зниження периферичного артеріального опору. Загалом нирковий плазмотік і швидкість клубочкової фільтрації істотно не змінюються. Застосування раміприлу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску в положенні лежачи і стоячи без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень. У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після перорального прийому однократної дози препарату проявляється через 1–2 години. Максимальний ефект після прийому однократної дози препарату, як правило, досягається через 3–6 годин. Антигіпертензивний ефект однократної дози препарату зазвичай триває 24 години.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається через 3–4 тижні. Показано, що при довготривалій терапії він зберігається впродовж 2 років. У відповідь на різке припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого і надмірного («рикошетного») підвищення артеріального тиску.

Амлодипін

Механізм дії. Амлодипін – інгібітор потоку іонів кальцію дигідропіридинової групи (блокатор повільних каналів, чи антагоніст іонів кальцію), який сповільнює трансмембранний потік іонів кальцію в гладких м'язах серця та судин.

Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямим розслаблювальним впливом на гладкі м'язи судин. Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії повністю не встановлений, але відомо, що амлодипін зменшує загальну ішемію міокарда двома шляхами:

- У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом дози препарату один раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску як в положенні лежачи, так і в положенні стоячи впродовж 24 годин. Через повільний початок дії прийом амлодипіну не спричинює різкого зниження артеріального тиску.

- Амлодипін не зумовлює будь-які побічні метаболічні ефекти чи зміни концентрації ліпідів у плазмі крові та прийнятний для застосування пацієнтам з бронхіальною астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Фармакокінетика.

Раміприл

Абсорбція. Після перорального застосування раміприл швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті: максимальна концентрація раміприлу в плазмі крові досягається впродовж однієї години. Як видно з показника виведення з сечею, ступінь абсорбції препарату становить щонайменше 56 % та значуще не залежить від наявності їжі в шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому раміприлу в дозі 2,5 та 5 мг становить 45 %. Максимальна концентрація в плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягається через 2–4 години після прийому раміприлу. Рівноважна концентрація раміприлату в плазмі крові після застосування раміприлу в звичайному дозуванні один раз на добу досягається приблизно на четвертий день лікування.

Розподіл. Зв'язування раміприлу з білками сироватки крові становить приблизно 73 %, а раміприлату – приблизно 56 %.

Метаболізм. Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату та дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти, а також до глюкуронідів раміприлу та раміприлату.

Виведення. Виводяться метаболіти переважно нирками. Концентрація раміприлату в плазмі крові знижується поліфазно. Через інтенсивне насичуване зв'язування з АПФ та повільну дисоціацію з ферментом раміприлату притаманне подовження фази кінцевого виведення

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

при дуже низьких концентраціях в плазмі. Після багатократного прийому раміприлу один раз на добу ефективний період напіввиведення раміприлату становить 13–17 годин при застосуванні препарату в дозі 5–10 мг та є довшим при застосуванні нижчих доз – 1,25–2,5 мг. Така відмінність зумовлена насичуваною здатністю ферменту зв'язувати раміприлат. Після однократного перорального прийому дози раміприл та його метаболіти не визначаються в грудному молоці. Однак ефект багатократних доз препарату невідомий.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції нирок виведення раміприлату нирками є зниженим, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний кліренсу креатиніну. Внаслідок цього підвищується концентрація раміприлату в плазмі крові, що знижується значно повільніше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції печінки метаболізм раміприлу до раміприлату сповільнений через знижену активність печінкових естераз, а концентрація раміприлу в плазмі крові таких пацієнтів підвищена. Проте максимальна концентрація раміприлату у пацієнтів з порушенням функції печінки не відрізняється від такої у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Лактація. Після однократного перорального прийому раміприлу в дозі 10 мг в грудному молоці він не визначається. Однак ефект багатократних доз препарату невідомий.

Амлодипін

Абсорбція, розподіл, зв'язування з білками плазми крові. Після перорального застосування в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальних концентрацій в крові через 6–12 годин після прийому. Розраховано, що абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження в умовах *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

На біодоступність амлодипіну не впливає прийом їжі.

Біотрансформація/виведення. Кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35–50 годин та є сталим при застосуванні препарату один раз на добу. Амлодипін значною мірою метаболізується в печінці до неактивних метаболітів та виводиться з сечею у вигляді незміненої сполуки (10 %) та метаболітів (60 %).

Застосування при порушенні функції печінки. Стосовно застосування амлодипіну пацієнтам з порушенням функції печінки є дуже обмежені клінічні дані. У пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що зумовлює подовження періоду напіввиведення та збільшення AUC приблизно до 40–60 %.

Застосування пацієнтам літнього віку. Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну в плазмі крові є подібним у пацієнтів літнього віку та у більш молодих пацієнтів. У літніх пацієнтів спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що зумовлює збільшення AUC та періоду напіввиведення. Збільшення AUC та періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідає очікуваним показникам для досліджуваних вікових груп пацієнтів.

Застосування при порушенні функцій нирок. Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незміненому вигляді з сечею. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушення функцій нирок. Пацієнтам із порушенням функцій нирок можна застосовувати звичайні дози амлодипіну. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

ПОЛАПРИЛ А показаний для лікування артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється раміприлом та амлодипіном при одночасному їх застосуванні у тій же дозі, що і в комбінації.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Протипоказання.

Пов'язані з лікарським засобом ПОЛАПРИЛ А

- Гіперчутливість до раміприлу, амлодипіну, інших інгібіторів АПФ, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин.

Пов'язані з раміприлом

- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадковий, ідіопатичний або такий, що виник внаслідок прийому інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).
- Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Значущий двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки.
- Гіпотензивні або гемодинамічно нестабільні стани.
- Одночасне застосування раміприлу з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»). Одночасне застосування з терапією сакубітрилом/валсартаном. Раміприл не можна призначати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. також розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Застосування протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Пов'язані з амлодипіном

- Тяжка артеріальна гіпотензія.
- Шок (в тому числі кардіогенний шок).
- Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад аортальний стеноз тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
- Дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Раміприл

Протипоказані комбінації

Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як гемодіаліз або гемофільтрація із застосуванням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, мембрани з поліакрилонітрилу) і аферез ліпопротеїнів низької щільності з використанням декстрану сульфату, – через підвищений ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування потрібно розглянути можливість використання гемодіалісної мембрани іншого типу або застосування антигіпертензивного препарату іншого класу.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (в тому числі розвиток гострої ниркової недостатності), у порівнянні із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Лікарські засоби, що підвищують ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Одночасне

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier

застосування раміприлу з сакубітрілом/валсартаном протипоказане, оскільки може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Запобіжні заходи при застосуванні

Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі, що містять калій. Хоча концентрація калію у сироватці крові зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які отримували раміприл, може спостерігатися гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Не рекомендується одночасне застосування раміприлу з іншими лікарськими засобами, що підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм, як і амілорид, діє як калійзберігаючий сечогінний засіб. Підвищений ризик гіперкаліємії спостерігався у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ та триметоприм або його фіксовану комбінацію з ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол). Якщо одночасного прийому не уникнути, препарати слід призначати з обережністю, при цьому обов'язковий частий моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль рівня калію в плазмі крові.

Гепарин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль рівня калію в сироватці крові.

Солі калію, калійзберігаючі діуретики та інші діючі речовини, що підвищують рівень калію в плазмі крові (включаючи антагоністи рецепторів ангіотензину II, триметоприм, такролімус). Може виникнути гіперкаліємія, у зв'язку з чим необхідний ретельний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Антигіпертензивні засоби (наприклад діуретики) та інші речовини, що можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, значна кількість алкоголю, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Можливе потенціювання дії з ризиком розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, адреналін), що можуть зменшувати антигіпертензивний ефект раміприлу. Рекомендується моніторинг артеріального тиску.

Алопуринол, імуносупресори, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть змінити показники загального аналізу крові. Підвищена ймовірність реакцій з боку крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Солі літію. Інгібітори АПФ можуть знижувати виведення літію, у зв'язку з чим може зростати його токсичність. Потрібно здійснювати моніторинг рівня літію.

Протидіабетичні засоби, з інсуліном включно. Можуть виникати гіпоглікемічні реакції. Рекомендується моніторинг рівня глюкози крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота. Можливе зменшення антигіпертензивного ефекту раміприлу. Крім цього, одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗП збільшує ризик погіршення функції нирок та підвищення рівня калію в крові.

Інгібітори mTOR або вілдагліптин. Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ та інгібітори mTOR (наприклад темсіролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Обережно слід застосовувати на початку терапії.

Амлодипін

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін

Інгібітори CYP3A4. Одночасне застосування амлодипіну з потужними чи помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного довідника

еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл чи дилтіазем) можуть спричинити значуще збільшення експозиції амлодипіну. Такі фармакокінетичні зміни можуть бути більш вираженими у пацієнтів літнього віку. У зв'язку з цим можуть бути потрібні клінічний моніторинг та коригування дози.

Індуктори CYP3A4. Наразі відсутні дані щодо впливу індукторів CYP3A4 на амлодипін. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 (таких як рифампіцин, звіробій) може зумовити зниження концентрації амлодипіну в плазмі крові. Амлодипін разом із індукторами CYP3A4 слід застосовувати з обережністю.

Прийом амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів може збільшуватись біодоступність препарату, що спричинює посилення антигіпертензивного ефекту.

Дантролен (інфузійний розчин). Після застосування верапамілу та внутрішньовенного введення дантролену в тварин спостерігалась летальна фібриляція шлуночків та серцево-судинний колапс в поєднанні з гіперкаліємією. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати одночасного застосування блокувальних кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби. Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивні ефекти інших лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями.

У клінічних дослідженнях лікарської взаємодії препарату амлодипін не змінював фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину чи циклоспорину.

Циклоспорин. Жодних досліджень взаємодії з лікарськими засобами не проводилось із циклоспорином і амлодипіном за участю здорових добровольців або інших осіб, за винятком пацієнтів після трансплантації нирки, у яких спостерігалось збільшення змінної залишкової концентрації циклоспорину (у середньому 0–40 %). Слід враховувати необхідність моніторингу рівня циклоспорину в пацієнтів з трансплантатом нирки, які отримують амлодипін; у разі необхідності слід розглянути можливість зменшення дози циклоспорину.

Симвастатин. Одночасне багатократне застосування амлодипіну в дозі 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг спричинювало зростання експозиції симвастатину на 77 % у порівнянні із застосуванням симвастатину окремо. Для пацієнтів, які приймають амлодипін, доза симвастатину повинна бути обмежена до 20 мг на добу.

Такролімус. Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну пацієнтам, які приймають такролімус, слід проводити регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та у разі необхідності коригувати дозу такролімусу.

Інгібітори mTOR (mammalian target of rapamycin – мішені рапаміцину у ссавців).

Такі інгібітори mTOR, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з інгібіторами mTOR він може посилювати вплив останніх.

Силденафіл. Одноразовий прийом 100 мг силденафілу не впливав на фармакокінетику амлодипіну у пацієнтів з есенціальною гіпертензією. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу як комбінованої терапії кожен із препаратів проявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Інші лікарські засоби. Клінічні дослідження взаємодії препарату показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Етанол (алкоголь). Одноразовий та багаторазовий прийом 10 мг амлодипіну не мав суттєвого впливу на фармакокінетику етанолу.

Сумісне застосування амлодипіну з циметидином не впливало на фармакокінетику амлодипіну.

Сумісне застосування препаратів алюмінію/магнію (антацидів) із разовою дозою амлодипіну не мало суттєвого впливу на фармакокінетику амлодипіну.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

С. С. С. С. С. 6

Лабораторні тести. Вплив на показники лабораторних тестів невідомий.

Особливості застосування.

Рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають сечогінні засоби, оскільки в таких пацієнтів може спостерігатись надмірна втрата рідини та/або солей. При цьому потрібен моніторинг функції нирок та рівня калію сироватки крові.

Раміпріл

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Існують доказові дані на користь того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (в тому числі розвитку гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її слід застосовувати лише під наглядом спеціаліста та за умови частого контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Особливі категорії пацієнтів

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ під час вагітності протипоказано. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити прийом інгібіторів АПФ і у разі необхідності розпочати лікування альтернативними лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти з високим ризиком розвитку артеріальної гіпотензії

Пацієнти з вираженою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Пацієнти з вираженою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи знаходяться в групі ризику раптового вираженого падіння артеріального тиску та зниження функції нирок внаслідок інгібування АПФ, особливо у разі, коли інгібітор АПФ окремо або одночасно з діуретиком застосовується вперше або вперше підвищується доза.

Значна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можлива, а медичний нагляд, в тому числі моніторинг артеріального тиску, необхідний, наприклад, у таких випадках:

- тяжка артеріальна гіпертензія;
- декомпенсована застійна серцева недостатність;
- гемодинамічно значуще перед- чи післянавантаження лівого шлуночка (наприклад аортальний або мітральний стеноз);
- однобічний стеноз ниркової артерії при функціонуючій другій нирці;
- цироз печінки та/або асцит;
- проведення великого хірургічного втручання або анестезії за допомогою препаратів, що індукують артеріальну гіпотензію.

Загалом перед початком лікування рекомендується відкоригувати дегідратацію, гіповолемію чи дефіцит електролітів (проте у пацієнтів із серцевою недостатністю таку корекцію потрібно проводити з обережністю, зважаючи на ризик перевантаження об'ємом).

- транзиторна чи персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда;
- ризик ішемії міокарда чи головного мозку у разі гострої артеріальної гіпотензії.

У початковій фазі лікування необхідне спеціальне медичне спостереження.

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Хірургічне втручання. Рекомендується, якщо це можливо, припинити лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, такими як раміприл, за одну добу до хірургічного втручання.

Узгоджено з матеріалами.
реєстраційного доось

Spencer - 7

Моніторинг функції нирок. Перед початком та впродовж лікування потрібно проводити оцінку функції нирок та корекцію дозування, особливо в перші тижні лікування. Особливо ретельний моніторинг потрібен для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після трансплантації нирки.

Ангіоневротичний набряк. Були повідомлення про появу ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи ангіоневротичного набряку прийом раміприлу потрібно припинити. негайно повинна бути розпочата невідкладна терапія. Пацієнт повинен знаходитись під спостереженням протягом щонайменше 12–24 годин та може бути виписаний після повного зникнення симптомів.

Були повідомлення про появу інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). У таких пацієнтів відзначався біль у животі (з нудотою чи блюванням або без них).

Одночасне застосування раміприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не слід починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу. Якщо лікування сакубітрилом/валсартаном припинено, терапію раміприлом не слід починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) та вілдагліптину може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього). Щодо пацієнтів, які вже отримують інгібітор АПФ, необхідна обережність при призначенні рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) та вілдагліптину.

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації. Внаслідок інгібування АПФ зростає ймовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени. Перед проведенням десенсибілізації слід розглянути можливість тимчасового припинення прийому раміприлу.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, в тому числі раміприл, спостерігалась гіперкаліємія. Ризик розвитку гіперкаліємії існує у пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів віком понад 70 років, пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнтів, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики та інші діючі речовини, що підвищують рівень калію в плазмі крові, пацієнтів з такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо застосування зазначених вище засобів вважається доцільним, рекомендується моніторинг рівня калію сироватки крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпонатріємія. У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону з подальшим розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію у осіб літнього віку та у інших пацієнтів, у яких існує ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Нейтропенія/агранулоцитоз, а також тромбоцитопенія та анемія спостерігались рідко, також повідомлялось про пригнічення функції кісткового мозку. Рекомендується моніторинг кількості лейкоцитів для виявлення можливої лейкопенії. Більш частий моніторинг рекомендується проводити у пацієнтів в початковій фазі лікування, у пацієнтів з порушенням функції нирок, із супутнім системним захворюванням сполучної тканини (наприклад червоним вовчаком чи склеродермією) та у всіх пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни в загальному аналізі крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Етнічна приналежність. Інгібітори АПФ з більшою частотою спричинюють появу ангіоневротичного набряку у темношкірих пацієнтів, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, раміприл може бути менш ефективним для зниження артеріального тиску у представників негроїдної раси, ніж у представників інших рас; можливо, це обумовлено тим, що в популяції темношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігається більша поширеність низьких рівнів реніну в крові.

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ були повідомлення про появу кашлю. Характерною особливістю є те, що кашель є непродуктивним, постійним та зникає після припинення застосування препарату. Кашель, індукований прийомом інгібітора АПФ, слід розглядати при диференційній діагностиці при кашлі.

Амлодипін

Безпечність та ефективність застосування амлодипіну при гіпертензивному кризі не оцінювалися.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з серцевою недостатністю. Пацієнтам із серцевою недостатністю препарат слід застосовувати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому брали участь пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю (III та IV класи за класифікацією NYHA), зареєстрована частота розвитку набряку легень в групі прийому амлодипіну була вищою, ніж в групі плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Блокатори кальцієвих каналів, в тому числі амлодипін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки ці препарати можуть збільшувати в майбутньому ризик серцево-судинних подій та смертність.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжений, а значення AUC вищі; рекомендацій стосовно дозування немає. У зв'язку з цим застосування амлодипіну потрібно починати з нижньої межі діапазону дозування, а розпочинати лікування та підвищувати дозу препарату слід з обережністю. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки можуть бути необхідними повільне титрування дози та ретельний моніторинг.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку збільшувати дозу препарату потрібно з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Амлодипін можна застосовувати пацієнтам з нирковою недостатністю у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну в плазмі крові не корелюють зі ступенем ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться шляхом діалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату ПОЛАПРИЛ А протипоказано під час вагітності та годування груддю.

Амлодипін протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншими лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Раміприл протипоказаний під час вагітності. Якщо вагітна жінка застосовує інгібітори АПФ, це може спричинити захворювання та смерть плода або новонародженого.

Застосування інгібіторів АПФ протягом II та III триместру вагітності пов'язане з фетальними та неонатальними ураженнями, включаючи артеріальну гіпотензію, гіпоплазію черепа у новонароджених, анурію, оборотну або необоротну ниркову недостатність та летальні випадки. Також повідомлялося про олігогідрамніон, імовірно, через порушення функції нирок у плода; олігогідрамніон у цій ситуації пов'язаний з контрактурами кінцівок плода, черепно-лицьовою деформацією та гіпопластичним розвитком легенів. Також повідомлялося про випадки недоношеності, затримки внутрішньоутробного розвитку та відкритої артеріальної протоки, хоча незрозуміло, чи спричинені вони впливом інгібіторів АПФ. Крім

Узгоджено з матеріалами,
реєстраційного досьє

того, використання інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності пов'язане з потенційно підвищеним ризиком вроджених вад розвитку.

У разі підтвердження вагітності слід якомога швидше припинити застосування інгібіторів АПФ та забезпечити регулярний моніторинг розвитку плода. Жінкам, які планують вагітність, не слід застосовувати інгібітори АПФ (включаючи раміприл). Жінок репродуктивного віку слід інформувати про потенційний ризик, а інгібітори АПФ (включаючи раміприл) можна призначати лише після ретельної консультації та врахування індивідуальних ризиків та користі.

Період годування груддю. Амлодипін виділяється у материнське молоко. Дозу, отриману новонародженим з грудним молоком, у міжквартильному діапазоні оцінюють як 3–7 % від материнської, максимум 15 %. Дія амлодипіну на немовлят невідома.

При прийнятті рішення про продовження годування груддю або про застосування амлодипіну необхідно оцінювати користь годування груддю для дитини та користь від застосування препарату для матері. Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості») не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному вигодовуванні новонароджених або недоношених немовлят.

Фертильність. У ході досліджень на тваринах при застосуванні високих доз спостерігалася репродуктивна токсичність.

Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни голівки сперматозоїда у деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів. Клінічної інформації щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо.

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

Препарат ПОЛАПРИЛ А може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Деякі побічні ефекти (зокрема симптоми, які виникають при зниженні артеріального тиску, такі як запаморочення, головний біль, підвищена втомлюваність) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і знижувати швидкість його реакції, що є ризикованим у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливе значення (наприклад, при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами).

Такі явища частіше спостерігаються на початку лікування або при переведенні пацієнта на цей препарат з інших лікарських засобів. Рекомендується бути обережним, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дозування. Препарат ПОЛАПРИЛ А не слід застосовувати як початкову терапію при артеріальній гіпертензії. Дозування кожного компонента препарату потрібно підбирати індивідуально, відповідно до особливостей пацієнта та контролю рівня артеріального тиску. Якщо потрібно змінити дозування, спочатку підбирають окремо дози раміприлу та амлодипіну, а після визначення схеми дозування ці засоби можна замінити на препарат ПОЛАПРИЛ А.

Рекомендована доза становить одну капсулу один раз на добу. Максимальна добова доза становить одну капсулу 10 мг / 10 мг.

Пацієнти, що приймають діуретики

Слід дотримуватись обережності пацієнтам, що приймають діуретики, з огляду на можливість зневоднення та/або вимивання солей. У таких пацієнтів слід контролювати ниркову функцію і рівень калію в сироватці крові.

Особливі категорії пацієнтів

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного довідника

Порушення функції нирок. Щоб визначити оптимальну початкову та підтримувальну дози для пацієнтів з порушенням функції нирок, потрібно провести індивідуальне титрування дози кожного компонента окремо (амлодипіну та раміприлу).

Раміприл незначною мірою виводиться при гемодіалізі, тому цей лікарський засіб слід приймати через кілька годин після проведення гемодіалізу.

Добову дозу раміприлу для пацієнтів з нирковою недостатністю слід розраховувати на основі показників кліренсу креатиніну:

– якщо кліренс креатиніну ≥ 60 мл/хв, немає необхідності коригувати початкову дозу; максимальна добова доза становить 10 мг;

– якщо кліренс креатиніну 30–60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;

– якщо кліренс креатиніну 10–30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг на добу, а максимальна добова доза – 5 мг;

– для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі (при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою): початкова доза становить 1,25 мг, а максимальна добова доза – 5 мг.

Амлодипін не виводиться при гемодіалізі. Амлодипін потрібно застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, яким проводиться гемодіаліз.

При застосуванні препарату ПОЛАПРИЛ А потрібно здійснювати моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові. У разі погіршення функції нирок застосування препарату ПОЛАПРИЛ А потрібно припинити та замінити його на окремі компоненти з належним коригуванням доз.

Порушення функції печінки. Максимальна добова доза становить 2,5 мг раміприлу. Дози препарату для застосування пацієнтам з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості не встановлені.

Оскільки дозування 1,25 мг та 2,5 мг немає в комбінації препарату ПОЛАПРИЛ А, цей лікарський засіб використовувати не можна.

Пацієнти літнього віку. Лікування пацієнтів літнього віку рекомендується розпочинати з нижчої дози, а збільшувати дозу слід з обережністю. Застосування лікарського засобу ПОЛАПРИЛ А не рекомендується пацієнтам віком від 75 років або дуже ослабленим пацієнтам.

Пацієнтам літнього віку можна призначати звичайні дози амлодипіну, однак при підвищенні дози слід дотримуватись обережності.

Спосіб застосування. Оскільки прийом їжі не впливає на всмоктування раміприлу та амлодипіну, препарат ПОЛАПРИЛ А можна приймати незалежно від прийому їжі. Препарат ПОЛАПРИЛ А рекомендується приймати в один і той же час доби. Капсули не слід розжовувати або подрібнювати.

Діти. Лікарський засіб не рекомендовано застосовувати дітям.

Передозування.

Передозування раміприлом. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати надмірне розширення периферичних судин (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення балансу електролітів і ниркову недостатність. Пацієнт повинен знаходитись під ретельним наглядом, а лікування має бути симптоматичним та підтримувальним. Рекомендовані заходи включають первинну дезінтоксикацію (промивання шлунка, застосування адсорбційних засобів) та заходи, спрямовані на відновлення стабільності гемодинаміки, включаючи застосування альфа₁-адренергічних агоністів чи ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Передозування амлодипіном. Досвід навмисного передозування препарату у людей обмежений.

Симптоми. Доступні дані свідчать про те, що значне передозування може спричинити надмірну периферичну вазодилатацію та рефлекторну тахікардію. Повідомлялося про випадки вираженої та, ймовірно, пролонгованої системної артеріальної гіпотензії аж до шоку або з розвитком шоку з летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легень як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (24–48 годин після прийому препарату) і вимагає проведення штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Лікування. Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, в тому числі частого моніторингу серцевої та дихальної функцій, особливої уваги до об'єму циркулюючої рідини та діурезу. Пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи з припіднятими нижніми кінцівками.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення судинного тону та належного артеріального тиску, за умови відсутності протипоказань до його застосування. Може бути корисним внутрішньовенне введення кальцію глюконату для усунення ефектів блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Було показано, що у здорових добровольців використання активованого вугілля протягом 2 годин після прийому 10 мг амлодипіну зменшувало швидкість абсорбції амлодипіну. Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками плазми крові, малоймовірно, щоб гемодіаліз був корисним.

Побічні реакції.

Щодо раміприлу

Найбільш частими побічними ефектами під час лікування раміприлом є гіперкаліємія, головний біль, запаморочення, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, непритомність, кашель (непродуктивний кашель), бронхіт, синусит, задишка, запалення шлунково-кишкового тракту, нетравлення шлунка, біль у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, шкірний висип, зокрема макулопапульозний, м'язові судоми, міалгія, біль у грудях, стомленість. Серйозні побічні ефекти включають гіперкаліємію, нейтропенію/агранулоцитоз, панцитопенію, гемолітичну анемію, інфаркт міокарда, ангіоневротичний набряк, васкуліт, бронхоспазм, гострий панкреатит, печінкову недостатність, гостру ниркову недостатність, гепатит, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона і мультиформну еритему.

Щодо амлодипіну

Найбільш частими побічними ефектами під час лікування амлодипіном є сонливість, запаморочення, головний біль, прискорене серцебиття, припливи, біль у животі, нудота, набряки у ділянці щиколоток, набряки і стомленість. Серйозні побічні ефекти включають лейкопенію, тромбоцитопенію, інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, шлуночкову тахікардію, васкуліт, гострий панкреатит, гепатит, ангіоневротичний набряк, мультиформну еритему, ексfolіативний дерматит і синдром Стівенса – Джонсона.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (неможливо оцінити за доступними даними).

Під час лікування раміприлом та амлодипіном окремо повідомлялося про вказані нижче побічні реакції.

Система органів	Частота	Раміприл	Амлодипін
	Нечасто	Еозинофілія	

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

 12

З боку крові та лімфатичної системи	Рідко	Зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію чи агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів	
	Дуже рідко		Лейкоцитопенія, тромбоцитопенія
	Частота невідома	Недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія	
З боку ендокринної системи	Частота невідома	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)	
З боку імунної системи	Дуже рідко		Алергічні реакції
	Частота невідома	Анафілактичні чи анафілактоїдні реакції, збільшення кількості антинуклеарних антитіл	
Метаболічні та аліментарні розлади	Часто	Підвищення рівня калію в крові	
	Нечасто	Відсутність апетиту, зниження апетиту	
	Дуже рідко		Гіперглікемія
	Частота невідома	Зниження рівня натрію в крові	
З боку психіки	Нечасто	Зниження настрою, відчуття тривоги, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість	Безсоння, зміни настрою (в тому числі відчуття тривоги), депресія
	Рідко	Стан сплутаності свідомості	Сплутаність свідомості
	Частота невідома	Порушення уваги	
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, запаморочення	Сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування)
	Нечасто	Вертиго, парестезія, агеєзія, дисгевзія	Тремор, дисгевзія, синкопе, гіпестезія, парестезія
	Рідко	Тремор, порушення рівноваги	
	Дуже рідко		Гіпертонус, периферична нейропатія. У

			виняткових випадках повідомлялося про екстрапірамідний синдром.
	Частота невідома	Церебральна ішемія, в тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печіння, паросмія	Екстрапірамідні порушення
З боку органів зору	Нечасто	Порушення зору, включаючи нечіткість зору	Порушення зору (в тому числі диплопія)
	Рідко	Кон'юнктивіт	
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасто		Дзвін/шум у вухах
	Рідко	Порушення слуху, дзвін/шум у вухах	
З боку серця	Часто		Посилене серцебиття
	Нечасто	Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардія, аритмія, посилене серцебиття, периферичні набряки	
	Дуже рідко		Інфаркт міокарда, аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь)
З боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе	Гіперемія
	Нечасто	Гіперемія	Артеріальна гіпотензія
	Рідко	Стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт	
	Дуже рідко		Васкуліт
	Частота невідома	Синдром Рейно	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Непродуктивний подразливий кашель, бронхіт, синусит, задишка	
	Нечасто	Бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми, закладеність носа	Задишка, риніт

	Дуже рідко		Кашель
З боку травної системи	Часто	Запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, відчуття дискомфорту в животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання	Біль у животі, нудота
	Нечасто	Панкреатит (у поодиноких випадках надходили повідомлення про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхньому відділі живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті	Блювання, диспепсія, порушення частоти випорожнень (включаючи діарею та запор), сухість у роті
	Рідко	Глосит	
	Дуже рідко		Панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен
	Частота невідома	Афтозний стоматит	
Гепатобіліарні розлади	Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубіну	
	Рідко	Холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярне ураження	
	Дуже рідко		Гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (найбільш часто з холестазом)
	Частота невідома	Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком)	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Висипання, зокрема макулопапульозні	
	Нечасто	Ангіоневротичний набряк; у виняткових випадках обструкція дихальних шляхів внаслідок	Алопеція, пурпура, зміни забарвлення шкіри, посилене потовиділення,



		ангіоневротичного набряку може мати летальний наслідок; свербіж, посилене потовиділення	свербіж, висипання, екзантема
	Рідко	Ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз	
	Дуже рідко	Реакції фоточутливості	Ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість
	Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція	Токсичний епідермальний некроліз
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Спазми м'язів, міалгія	Припухлість в ділянці гомілковостопних суглобів
	Нечасто	Артралгія	Артралгія, міалгія, м'язові спазми, біль у спині
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто	Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення діурезу, посилення вже наявної протеїнурії, підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові	Порушення сечовипускання, ніктурія, підвищена частота сечовипускання
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Транзиторна еректильна дисфункція, зниження лібідо	Імпотенція, гінекомастія
	Частота невідома	Гінекомастія	
Загальні розлади та реакції	Часто	Біль у грудній клітці, підвищена втомлюваність	Набряки, підвищена втомлюваність
	Нечасто	Пірексія	Біль у грудній клітці, загальна слабкість,

			біль, загальне нездужання
	Рідко	Загальна слабкість	
Результати досліджень	Нечасто		Збільшення маси тіла, зниження маси тіла

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 або по 6 капсул у блістері. По 3 або по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А.
Pharmaceutical Works «POLPHARMA» S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Пельплиньська 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/
19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland

Дата останнього перегляду. 21.08.2024




Масет узгоджено
2.04.2024р
Директор
Г. М.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє