МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004630-150118
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Прилар®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Прилар®.

Группировочное наименование: Амлодипин + Рамиприл.

Лекарственная форма: капсулы.

Состав

1 капсула 5 мг + 2,5 мг содержит:

Действующие вещества: амлодипина безилат - 6,934 мг (в пересчете на амлодипин - 5,000 мг), рамиприл - 2,500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 95,466 мг, кальция гидрофосфат безводный - 37,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный - 46,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный, с низким содержанием влаги - 20,000 мг, натрия крахмал гликолят (тип А) - 2,000 мг, натрия стеарил фумарат - 3,100 мг; *оболочка: вспомогательные вещества корпуса капсулы:* титана диоксид (Е 171) - 0,9120 мг, желатин - q.s.; *вспомогательные вещества крышечки капсулы:* краситель железа оксид красный (Е 172) - 0,0261 мг, титана диоксид (Е 171) - 0,9120 мг, желатин - q.s.

1 капсула 5 мг + 5 мг содержит:

Действующие вещества: амлодипина безилат - 6,934 мг (в пересчете на амлодипин - 5,000 мг), рамиприл - 5,000 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 95,466 мг, кальция гидрофосфат безводный - 37,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный - 46,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный, с низким содержанием влаги - 20,000 мг, натрия крахмал гликолят (тип А) - 2,000 мг, натрия стеарил фумарат - 3,100 мг; *оболочка: вспомогательные вещества корпуса капсулы:* титана диоксид (Е 171)

- 0,9120 мг, желатин - q.s.; *вспомогательные вещества крышечки капсулы:* краситель железа оксид красный (Е 172) - 0,0608 мг, титана диоксид (Е 171) - 0,4560 мг, желатин - q.s.

1 капсула 5 мг + 10 мг содержит:

Действующие вещества: амлодипина безилат - 6,934 мг (в пересчете на амлодипин - 5,000 мг), рамиприл - 10,000 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 95,466 мг, кальция гидрофосфат безводный - 37,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный - 46,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный, с низким содержанием влаги - 20,000 мг, натрия крахмал гликолят (тип А) - 2,000 мг, натрия стеарил фумарат - 3,100 мг; *оболочка: вспомогательные вещества корпуса капсулы:* титана диоксид (Е 171) - 0,9120 мг, желатин - q.s.; *вспомогательные вещества крышечки капсулы:* краситель железа оксид красный (Е 172) - 0,1871 мг, титана диоксид (Е 171) - 0,6080 мг, желатин - q.s.

1 капсула 10 мг + 5 мг содержит:

Действующие вещества: амлодипина безилат - 13,868 мг (в пересчете на амлодипин - 10,000 мг), рамиприл - 5,000 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 88,532 мг, кальция гидрофосфат безводный - 37,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный - 46,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный, с низким содержанием влаги - 20,000 мг, натрия крахмал гликолят (тип А) - 2,000 мг, натрия стеарил фумарат - 3,100 мг; *оболочка: вспомогательные вещества корпуса капсулы:* титана диоксид (Е 171) - 0,9120 мг, желатин - q.s.; *вспомогательные вещества крышечки капсулы:* краситель железа оксид красный (Е 172) - 0,4560 мг, титана диоксид (Е 171) - 0,1520 мг, желатин - q.s.

1 капсула 10 мг + 10 мг содержит:

Действующие вещества: амлодипина безилат - 13,868 мг (в пересчете на амлодипин - 10,000 мг), рамиприл - 10,000 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 88,532 мг, кальция гидрофосфат безводный - 37,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный - 46,000 мг, кукурузный крахмал, прежелатинизированный, с низким содержанием влаги - 20,000 мг, натрия крахмал гликолят (тип А) - 2,000 мг, натрия стеарил фумарат - 3,100 мг; *оболочка: вспомогательные вещества корпуса капсулы:* титана диоксид (Е 171) - 0,9120 мг, желатин - q.s.; *вспомогательные вещества крышечки капсулы:* краситель железа оксид желтый (Е 172) - 0,0608 мг, краситель железа оксид черный (Е 172) - 0,0851 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) - 0,2584 мг, титана диоксид (Е 171) - 0,2026 мг, желатин - q.s.

Описание

Дозировка 5 мг + 2,5 мг:

Оболочка капсулы: твердые непрозрачные желатиновые капсулы размером № 1, с корпусом белого цвета и крышечкой светло-розового цвета.

Содержимое капсул: белый или почти белый порошок.

Дозировка 5 мг + 5 мг:

Оболочка капсулы: твердые непрозрачные желатиновые капсулы размером № 1, с корпусом белого цвета и крышечкой розового цвета.

Содержимое капсул: белый или почти белый порошок.

Дозировка 5 мг + 10 мг:

Оболочка капсулы: твердые непрозрачные желатиновые капсулы размером № 1, с корпусом белого цвета и крышечкой темно-розового цвета.

Содержимое капсул: белый или почти белый порошок.

Дозировка 10 мг + 5 мг:

Оболочка капсулы: твердые непрозрачные желатиновые капсулы размером № 1, с корпусом белого цвета и крышечкой красно-коричневого цвета.

Содержимое капсул: белый или почти белый порошок.

Дозировка 10 мг + 10 мг:

Оболочка капсулы: твердые непрозрачные желатиновые капсулы размером № 1, с корпусом белого цвета и крышечкой коричневого цвета.

Содержимое капсул: белый или почти белый порошок.

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

Код АТХ: C09BB07.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амлодипин

Амлодипин - производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает антиангинальное и гипотензивное действие. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), уменьшает преднагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя главные коронарные артерии и артериолы в неизмененных и ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает развитие констрикции коронарных артерий (в т.ч. вызванной курением). У больных стенокардией разовая суточная доза увеличивает время выполнения физической нагрузки, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина.

Оказывает длительный дозозависимый гипотензивный эффект. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 ч (в положении больного «лежа» и «стоя»). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого

желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка, оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротекторное действие при ишемической болезни сердца. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови. Время наступления эффекта 2-4 ч, длительность эффекта 24 ч.

Рамиприл

Рамиприл представляет собой пролекарство, быстро всасываясь в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), подвергается гидролизу в печени с образованием активного метаболита рамиприлата. Рамиприлат является длительно действующим ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – фермента, катализирующего превращение ангиотензина I в ангиотензин II.

Рамиприл вызывает снижение уровня ангиотензина II в плазме крови, повышение активности ренина и снижение выброса альдостерона. Подавляет уровень киназы II, препятствует распаду брадикинина, усиливает синтез простагландинов. При приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД.

Артериальная гипертензия

Оказывает гипотензивное действие в положении пациента «лежа» и «стоя». Снижает ОПСС (постнагрузку), давление заклинивания в легочных капиллярах без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. Усиливает коронарный и почечный кровоток, не влияя на скорость клубочковой фильтрации.

Начало гипотензивного действия развивается через 1-2 ч после приема внутрь, максимальный эффект - через 3-6 ч после приема. Действие сохраняется не менее 24 ч.

Хроническая сердечная недостаточность и сердечная недостаточность вследствие острого инфаркта миокарда

Рамиприл снижает ОПСС и, в конечном итоге, АД. Повышает минутный объем сердца и толерантность к физической нагрузке. При длительном применении способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью I и II функционального класса по классификации NYHA, улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Рамиприл повышает выживаемость пациентов с симптомами острой или хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда. Обладает кардиопротективным действием, предотвращает коронарные ишемические эпизоды, снижает вероятность развития инфаркта миокарда и уменьшает длительность госпитализации.

Диабетическая и недиабетическая нефропатия

У пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа или трансплантации почки. На начальных (доклинических) стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний

Вследствие сосудистых поражений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания периферических артерий или инсульт в анамнезе), сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего холестерина (ОХ), снижение плазменных концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение) добавление рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Фармакокинетика

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из ЖКТ почти на 100 %. Максимальная концентрация в крови (C_{max}) достигается через 6-12 ч после приема внутрь. Средняя абсолютная биодоступность составляет около 64-80 %. Объем распределения - приблизительно 21 л/кг, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а относительно меньшая - в крови. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 97,5 %. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина. Период полувыведения ($T_{1/2}$) амлодипина из плазмы крови составляет около 35-50 ч. Амлодипин подвергается медленному, но экстенсивному метаболизму (90 %) в печени с образованием неактивных метаболитов, обладает эффектом «первичного» прохождения через печень. Метаболиты не имеют значимой фармакологической активности, при этом 10 % принятой дозы выводится в неизменном виде, 60 % выводится почками в виде метаболитов, а 20-25 % - через кишечник. Общий клиренс амлодипина составляет 7 мл/мин/кг (у пациентов с массой тела 60 кг - 25 л/ч, у пожилых пациентов - 19 л/ч). Выведение с грудным молоком неизвестно.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью значительных изменений фармакокинетики амлодипина не наблюдается, коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Данные о применении амлодипина у пациентов с нарушениями функции печени ограничены. У пациентов с нарушением функции печени отмечается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ примерно до 60 ч и увеличению AUC (площадь под кривой «концентрация – время») приблизительно на 40-60 %.

Пациенты пожилого возраста (старше 70 лет)

Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови сходно у пациентов пожилого и молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается снижение клиренса амлодипина по причине повышения AUC и $T_{1/2}$ ($T_{1/2}$ 65 ч по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического

значения). Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

Рамиприл

После приема внутрь рамиприл быстро *абсорбируется* из ЖКТ. После абсорбции рамиприл быстро и практически полностью превращается в активный метаболит рамиприлат под действием фермента эстеразы печени. C_{max} рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема внутрь, его основного метаболита рамиприлата - в течение 2-4 ч после приема препарата. Биодоступность рамиприла составляет 60 %, рамиприлата – 45 %. Абсорбция не зависит от приема пищи.

Связывание с белками плазмы крови достигает 73 % для рамиприла и 56 % - для рамиприлата.

Рамиприл почти полностью *метаболизируется* до рамиприлата и до фармакологически неактивных метаболитов: эфира дикетопиперазина, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла. Рамиприлат приблизительно в 6 раз сильнее ингибирует АПФ, чем рамиприл.

Выведение метаболитов происходит главным образом почками. $T_{1/2}$ рамиприлата при длительном применении рамиприла в дозе 5-10 мг один раз в сутки составляет 13-17 ч. После приема 5 мг почечный клиренс рамиприла составляет 10-55 мл/мин, внепочечный клиренс достигает 750 мл/мин. Для рамиприлата эти показатели равны 70-120 мл/мин и около 140 мл/мин соответственно. Рамиприл и рамиприлат в основном выводятся почками (40-60 %).

Пациенты с нарушением функции почек

Выведение рамиприлата снижено у пациентов с нарушениями функции почек, почечный клиренс рамиприлата пропорционально зависит от клиренса креатинина. Это приводит к повышению концентрации последнего в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у пациентов с неизмененной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени трансформация рамиприла в рамиприлат замедляется вследствие относительно короткого периода действия эстеразы, поэтому концентрация рамиприла в плазме крови у этих пациентов повышена. Тем не менее, C_{max} рамиприлата у этих пациентов не отличается от такового у пациентов с неизмененной функцией печени.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия рамиприлом и амлодипином в тех же дозах).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амлодипину, производным дигидропиридина, рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из компонентов препарата;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек Квинке (в т.ч. на прием ингибиторов АПФ в анамнезе);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- кардиогенный шок;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз аорты), гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) более 20 мл/мин)), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
- первичный гиперальдостеронизм;
- нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП),

иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (опыт клинического применения недостаточен);

- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин);
- гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен);
- гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью (высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности));
- аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
- десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- противопоказания при применении препарата в острой стадии инфаркта миокарда:
  - тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA);
  - нестабильная стенокардия;
  - опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
  - «легочное» сердце.

С осторожностью

- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или с антагонистами рецепторов ангиотензина II, приводящее к двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- гиперкалиемия, гипонатриемия (в т.ч. на фоне диуретиков и диеты с ограничением потребления поваренной соли);
- сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии);
- острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после него);
- ХСН, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные препараты с антигипертензивным действием;
- тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД);
- гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в т.ч. диарея, рвота);
- одновременное применение препаратов лития, иммунодепрессантов, салуретиков, дантролена внутривенно, ингибиторов и индукторов изофермента CYP3A4;
- заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия - повышен риск развития нейтропении или агранулоцитоза);
- пожилой возраст (старше 70 лет) (повышенный риск сопутствующих нарушений функции печени и/или почек и сердечной недостаточности);
- состояние после трансплантации почки, печеночная недостаточность;
- ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA,
- аортальный стеноз;
- синдром слабости синусового узла;
- митральный стеноз;

- артериальная гипотензия;
- выраженная, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
- нарушения функции почек (КК 20-60 мл/мин) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении;
- единственная функционирующая почка, реноваскулярная гипертензия;
- хирургическое вмешательство/общая анестезия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность. Применение препарата Прилар® при беременности противопоказано, т.к. применение рамиприла может оказывать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, гипоплазия легких. Препарат Прилар® не рекомендуется назначать женщинам, планирующим беременность. В случае наступления беременности во время терапии препаратом Прилар® следует как можно раньше прекратить прием препарата и проводить контроль развития плода.

Женщины с детородным потенциалом, получающие терапию ингибиторами АПФ, должны использовать эффективные средства контрацепции. Если женщины с детородным потенциалом с артериальной гипертонией принимают ингибиторы АПФ, то следует помнить о необходимости в случае беременности перевода пациентки на прием антигипертензивного препарата из другой группы. Во всех случаях необходимо тщательное медицинское наблюдение.

Период грудного вскармливания. Нет сведений о том, выделяется ли амлодипин или рамиприл в грудное молоко. Исследования на животных показали, что рамиприл выделяется в грудное молоко крыс. Применение препарата Прилар® в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости назначения препарата Прилар® кормящей матери следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Фертильность. У некоторых пациентов, принимавших БМКК, отмечались обратимые изменения в головках сперматозоидов. Данных клинических исследований о потенциальном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в день, в одно и то же время, независимо от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, водой).

Доза препарата Прилар® подбирается индивидуально после ранее проведенного титрования доз каждого компонента препарата: амлодипина и рамиприла. Препарат Прилар® не следует применять для начальной терапии артериальной гипертензии. При необходимости коррекции дозы препарата Прилар® необходимо провести индивидуальный подбор доз компонентов в монотерапии. Только после этого возможно применение препарата Прилар® с фиксированными дозами компонентов в нижеприведенных комбинациях:

- 5 мг амлодипина + 2,5 мг рамиприла;
- 5 мг амлодипина + 5 мг рамиприла;
- 5 мг амлодипина + 10 мг рамиприла;
- 10 мг амлодипина + 5 мг рамиприла;
- 10 мг амлодипина + 10 мг рамиприла.

Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг, максимальная суточная доза рамиприла – 10 мг.

Дозировки 10 мг амлодипина + 10 мг рамиприла (по амлодипину и рамиприлу), 10 мг амлодипина + 5 мг рамиприла (по амлодипину) и 5 мг амлодипина + 10 мг рамиприла (по рамиприлу) являются максимальными суточными дозами.

Взрослые

Следует соблюдать осторожность у пациентов, принимающих диуретики, из-за возможного развития риска нарушения водно-электролитного баланса. Следует контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Прилар® рекомендуется только пациентам, получавшим 2,5 мг рамиприла в качестве оптимальной поддерживающей дозы, установленной в процессе титрации дозы рамиприла.

Пациенты с нарушение функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы амлодипина не требуется. Амлодипин не подвергается диализу. У пациентов, находящихся на гемодиализе, амлодипин следует применять с особой осторожностью.

Суточная доза рамиприла у пациентов с нарушениями функции почек должна подбираться с учетом КК:

- при КК ≥60 мл/мин коррекция дозы не требуется (начальная доза 2,5 мг/день), максимальная суточная доза 10 мг;
- при КК 20-60 мл/мин максимальная суточная доза должна составлять 5 мг;
- при КК менее 20 мл/мин прием рамиприла противопоказан.

Необходим контроль функции почек и концентрации калия в сыворотке крови во время терапии амлодипином/рамиприлом. В случае ухудшения функции почек прием препарата Прилар® следует прекратить.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста рекомендуется принимать обычные дозы, при этом повышение дозы следует проводить с осторожностью, титрация дозы должна быть постепенной, так как возможен риск возникновения нежелательных реакций, особенно у очень пожилых и ослабленных пациентов.

Дети и подростки

Препарат Прилар® не рекомендуется применять детям до 18 лет из-за отсутствия клинических данных об эффективности и безопасности применения рамиприла и амлодипина как в монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1,000 до <1/100), редко (от ≥1/10,000 до <1/1,000), очень редко (<1/10,000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Класс систем органов	Частота возникновения	Амлодипин	Рамиприл
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто		Эозинофилия
	Редко		Лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), снижение количества эритроцитов, тромбоцитопения, снижение концентрации гемоглобина
	Очень редко	Лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура	
	Частота неизвестна		Угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Аллергические реакции, ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница	
	Частота неизвестна		Анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение титра антинуклеарных антител
Нарушения со стороны обмена веществ и питания и лабораторных данных	Часто		Повышение концентрации калия в плазме крови
	Нечасто	Увеличение/снижение массы тела	Анорексия, снижение аппетита
	Очень редко	Гипергликемия	
	Частота неизвестна		Снижение концентрации натрия в плазме крови, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения психики	Нечасто	Бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, необычные сновидения	Депрессия, тревожность, нервозность, двигательное возбуждение, нарушения сна, включая бессонницу
	Редко	Спутанность сознания	Спутанность сознания
	Частота неизвестна		Нарушение концентрации внимания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение, сонливость (особенно в начале терапии)	Головная боль, головокружение
	Нечасто	Тремор, дисгевзия, обмороки, гипестезия, парестезия, астения	Вертиго, парестезия (спонтанно возникающее ощущение онемения, покалывания), агевзия (утрата вкусовой

			чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности)
	Редко	Судороги, апатия, мигрень	Тремор, нарушения равновесия
	Очень редко	Атаксия, амнезия, периферическая нейропатия, гипертонус	
	Частота неизвестна	Экстрапирамидные расстройства	Ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и транзиторные нарушения мозгового кровообращения, психомоторные нарушения, паросмия (нарушение восприятия запахов), ощущение жжения
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Зрительные расстройства, включая диплопию, нарушение аккомодации, ксерофтальмию, конъюнк-тивит, боль в глазах	Зрительные расстройства, включая нечеткость зрения
	Редко		Конъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Шум в ушах	
	Редко		Нарушения слуха, шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Ощущение сердцебиения	
	Нечасто		Ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки
	Редко	Развитие или усугубление хронической сердечной недостаточности	
	Очень редко	Инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), артериальная гипертензия	
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гиперемия кожи (ощущение жара и «приливов» крови к коже лица), периферические отеки (лодыжек и стоп)	Чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), обмороки

	Нечасто	Чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия	Гиперемия («приливы» крови к коже лица)
	Редко		Стеноз сосудов, снижение кровообращения, васкулит
	Очень редко	Васкулит	
	Частота неизвестна		Синдром Рейно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто		«Сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, диспноэ (одышка)
	Нечасто	Диспноэ (одышка), ринит (насморк)	Бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа
	Очень редко	Кашель	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота, боль в животе	Воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота
	Нечасто	Рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации (включая диарею и запор), сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, анорексия, жажда	Панкреатит (случаи смертельных исходов наблюдали крайне редко при применении ингибиторов АПФ), повышение активности ферментов поджелудочной железы, интестинальный ангионевротический отек, боль в верхней области живота, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта
	Редко	Повышение аппетита	Глоссит
	Очень редко	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен	
	Частота неизвестна		Афтозный стоматит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто		Повышение активности «печеночных» ферментов и/или концентрации конъюгированного билирубина
	Редко		Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные нарушения
	Очень редко	Гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов	

	Частота неизвестна		Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (случаи смертельного исхода отмечались крайне редко)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто		Кожная сыпь, преимущественно макуло-папулезная
	Нечасто	Алопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, гипергидроз (повышенное потоотделение), кожный зуд, кожная сыпь, экзантема	Ангионевротический отек, в т. ч. с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей со смертельным исходом); кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение)
	Редко		Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (отслоение ногтя от мягких тканей пальца)
	Очень редко	Эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, отек Квинке, реакции фоточувствительности, ксеродермия, «холодный пот», нарушение пигментации кожи	Реакции фоточувствительности
	Частота неизвестна		Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус (пузырная сыпь), утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема, алопеция
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Отечность в области лодыжек	Мышечные судороги, миалгия
	Нечасто	Артралгия, миалгия, мышечные судороги, боль в спине, артроз	Артралгия
	Редко	Миастения	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Болезненное мочеиспускание, никтурия, учащенное мочеиспускание	Нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности,

			усиление диуреза, ухудшение существующей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез	Нечасто	Импотенция, гинекомастия	Преходящая эректильная дисфункция, снижение либидо
	Частота неизвестна		Гинекомастия
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Часто	Повышенная утомляемость	Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость
	Нечасто	Боль в грудной клетке, озноб	Лихорадка
	Редко		Астения

Передозировка

Случаи передозировки комбинацией амлодипин/рамиприл неизвестны. Ниже представлены данные о передозировке амлодипина и рамиприла, принимаемых по отдельности.

Амлодипин

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

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля (у здоровых добровольцев прием активированного угля в течение 2 ч после приема 10 мг амлодипина способствовал снижению скорости всасывания амлодипина), придание возвышенного положения конечностям, контроль функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, контроль за объемом циркулирующей крови и диурезом. Для восстановления тонуса сосудов и АД возможно применение сосудосуживающих препаратов при отсутствии противопоказаний к их применению. Для нейтрализации воздействия БМКК - внутривенное введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

Рамиприл

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженным снижением АД и развитием шока), брадикардия, нарушения водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (желательно в течение первых 30 мин после приема). При выраженной артериальной гипотензии следует придать возвышенное положение конечностям, к терапии по восполнению объема циркулирующей крови и восстановлению электролитного баланса может быть добавлено введение α-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин) и ангиотензина-II (ангиотензинамил). В случае брадикардии рекомендуется назначение атропина или установка временного искусственного водителя ритма. Необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и концентрацию электролитов в сыворотке крови. Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровообращения с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин

Одновременное применение амлодипина с *мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4* (ингибиторы протеазы ВИЧ, азольные противогрибковые препараты (итраконазол и кетоконазол), макролиды, (например, эритромицин или кларитромицин, верапамил и дилтиазем) может привести к значительному увеличению концентрации амлодипина в сыворотке крови. Клинические проявления данных фармакокинетических вариаций могут быть более выражены у пациентов пожилого возраста. В частности, у пациентов, принимавших одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция дозы.

Следует применять с осторожностью *индукторы изофермента CYP3A4* (например, рифампицин, зверобой продырявленный), поскольку возможно снижение концентрации амлодипина в плазме крови.

Не рекомендуется применять амлодипин одновременно *с грейпфрутом или грейпфрутовым соком* в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина, что способствует усилению гипотензивного действия препарата.

Из-за возможного развития гиперкалиемии не следует применять БМКК, в т.ч. амлодипин, с *дантроленом внутривенно* у пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

При повторном применении амлодипина в дозе 10 мг и *симвастатина* в дозе 80 мг происходило увеличение экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с монотерапией симвастатином. При одновременном применении с амлодипином максимальная суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг.

При одновременном применении амлодипина и *такролимуса* может повышаться концентрация такролимуса в сыворотке крови. С целью предотвращения развития токсичности такролимуса, требуется регулярно контролировать дозу такролимуса в сыворотке крови в процессе лечения и, при необходимости, корректировать его дозу.

Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию *тасонермина* в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

Кортикостероиды могут способствовать снижению антигипертензивного эффекта амлодипина и вызывать задержку жидкости и ионов натрия в организме в результате их действия.

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект, следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Амифостин может способствовать усилению антигипертензивного эффекта амлодипина.

Ритонавир увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе амлодипина.

При совместном применении с некоторыми *трициклическими антидепрессантами* возможно усиление антигипертензивного действия препарата.

Показано, что амлодипин не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики *аторвастатина*, *дигоксина*, *варфарина*, *циметидина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)*, особенно *индометацина*.

Этанол (алкогольсодержащие напитки): при однократном и повторном применении в дозе 10 мг амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на фармакокинетические параметры амлодипина.

При применении с *тиазидными* и *«петлевыми» диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами* и *нитратами* возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, изофлураном, нейролептиками.

Комбинированное применение БМКК и *блокаторов бета-адренорецепторов* у пациентов с инфарктом миокарда может привести к его повторному возникновению и развитию выраженной сердечной недостаточности.

При одновременном применении амлодипина с антиаритмическими препаратами, вызывающими удлинение интервала QT (например, *амиодарон, хинидин*), возможно усиление выраженности отрицательного инотропного действия.

При совместном применении с *препаратами лития* возможно усиление проявления симптомов нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Препараты кальция снижают эффект БМКК.

Рамиприл

Противопоказанные комбинации

Применение некоторых высокопрочных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации, применение декстрана сульфата при аферезе ЛПНП может повлечь риск развития тяжелых анафилактических реакций; если пациенту необходимо проведение данных процедур, следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести пациента на прием других гипотензивных препаратов.

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, противопоказано совместное применение рамиприла с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин).

Одновременное применение с другими *средствами, действующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)* повышает риск развития артериальной гипотензии, почечной недостаточности (в том числе, острой почечной недостаточности), гиперкалиемии. Рекомендуется регулярное измерение АД, мониторинг функции почек и уровня электролитов у пациентов, принимающих рамиприл, а также другие препараты, оказывающие влияние на РААС.

Одновременное применение препарата и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Одновременное применение с *солями калия*, *калийсберегающими диуретиками* (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном), а также *препаратами, способствующими повышению содержания калия в сыворотке крови* (включая ко-тримоксазол, такролимус, циклоспорин, антагонисты рецепторов ангиотензина II), может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови (требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови). *Гипотензивные средства* (алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин), *баклофен*, *диуретики*, *нитраты*, *трициклические антидепрессанты*, *нейролептики*, *снотворные*, *наркотические анальгетики*, *средства для общей и местной анестезии, этанол* усиливают антигипертензивное действие рамиприла.

Вазопрессорные симпатомиметики и другие препараты, вызывающие антигипертензивное действие (например, изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин) уменьшают антигипертензивное действие рамиприла, при этом требуется регулярный контроль АД.

Одновременное применение с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералокортикостероиды)* и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивает риск развития лейкопении. Одновременное применение рамиприла с кортикостероидами не рекомендуется.

Ингибиторы РААС могут уменьшать экскрецию *солей лития*. Одновременное применение с солями лития приводит к повышению концентрации лития в сыворотке крови и усилению кардио- и нейротоксического действия лития. Рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Рамиприл усиливает гипогликемический эффект *гипогликемических средств* (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины)) вплоть до развития гипогликемии. Необходим контроль концентрации глюкозы.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линоглиптин, могут приводить к увеличению частоты развития ангионевротического отека.

Одновременное применение рамиприла с *ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих)*, например, с *сиролимусом, темсиролимусом*, *эверолимусом* может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), таких как *рацекадотрил*, сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека.

Другие взаимодействия

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (например, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки), ингибиторы циклооксигеназы-2 ($ЦОГ_2$)) могут ослаблять антигипертензивное действие рамиприла, а также вызывать нарушение функции почек, иногда приводящее к развитию почечной недостаточности.

Гепарин может повышать содержание калия в сыворотке крови.

Натрия хлорид может ослаблять эффект рамиприла.

Не следует употреблять *этанол* во время лечения рамиприлом (усиливается угнетающее действие этанола на центральную нервную систему (ЦНС)).

Эстрогены ослабляют антигипертензивное действие (задержка жидкости). Взаимодействие с *эстрамустином* может повышать риск развития ангионевротического отека.

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых. Ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть при применении других аллергенов.

Особые указания

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови, поэтому может применяться у пациентов с бронхиальной астмой,

сахарным диабетом и подагрой, а также в тех случаях, когда пациент предрасположен к вазоспазму/вазоконстрикции.

Пациентам с малой массой тела, пациентам невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться меньшая доза.

Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Двойная блокада РААС

Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или с антагонистами рецепторов ангиотензина II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией.

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, противопоказано совместное применение рамиприла с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или умеренной, или тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) (см. раздел *«Противопоказания»*).

Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано (см. раздел *«Противопоказания»*).

Пациенты с выраженной активацией РААС имеют повышенный риск развития артериальной гипотензии и ухудшения функции почек на фоне подавления активности РААС, особенно при первом назначении или увеличении дозы ингибиторов АПФ и/или диуретиков. Выраженная активация РААС с наибольшей вероятностью может наблюдаться у следующих категорий пациентов:

- пациенты с тяжелой артериальной гипертензией;
- пациенты с декомпенсированной ХСН;
- пациенты с аортальным или митральным стенозом или другими заболеваниями, мешающими притоку или оттоку крови от левого желудочка;
- пациенты с односторонним стенозом почечной артерии при наличии нормально функционирующей контралатеральной почки;

- пациенты с имеющимся или ожидаемым развитием обезвоживания или дефицитом натрия (включая пациентов, получающих диуретики);
- пациенты с циррозом печени и/или асцитом);
- пациенты, которым планируется обширное хирургическое вмешательство или проведение общего наркоза.

Начало лечения

Перед началом лечения препаратом Прилар® необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата Прилар®. Тем не менее, следует тщательно контролировать состояние пациентов с ХСН в связи с возможностью развития у них декомпенсации на фоне увеличения объема циркулирующей крови и взвешивать пользу такой коррекции относительно потенциальных рисков.

После приема первой дозы, а также при увеличении дозы диуретика и/или препарата Прилар® пациенты должны находиться в течение 8 ч под медицинским наблюдением ввиду возможности развития ортостатической гипотензии.

Артериальная гипотензия

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения препаратом Прилар®, так как при восстановлении объема циркулирующей крови и нормализации АД прием следующих доз препарата обычно не вызывает симптоматической артериальной гипотензии. В случае повторного возникновения выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Пациенты со злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей сердечной недостаточностью, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, должны начинать лечение ***только*** в условиях стационара.

Следует соблюдать осторожность также при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии вследствие уменьшения объема циркулирующей крови и снижения содержания натрия в крови.

ХСН

У пациентов с ХСН (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) отмечалась более высокая частота развития отека легких. Необходимо с осторожностью применять БМКК, в т.ч. амлодипин, у пациентов с ХСН из-за возможного риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы вплоть до смертельного исхода.

У пациентов с ХСН прием препарата Прилар® может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко развитием острой почечной недостаточности.

Гипертонический криз

Безопасность и эффективность применения препарата Прилар® и его отдельных компонентов при гипертоническом кризе не установлены.

Хирургические вмешательства

Применение ингибиторов АПФ, в том числе рамиприла, у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к развитию артериальной гипотензии. Рекомендуется прекратить прием препарата Прилар® за один день до хирургического вмешательства.

Пожилые пациенты

При применении препарата у пожилых пациентов увеличение дозы препарата следует осуществлять с осторожностью.

Нарушения функции почек

До начала терапии и во время лечения препаратом Прилар® необходимо регулярно контролировать функцию почек (креатинин, мочевина), содержание калия в плазме крови, общий анализ крови, гемоглобин, функциональные пробы печени. Особенно тщательно следует контролировать состояние пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью амлодипин может назначаться в нормальных дозах. Концентрация амлодипина в плазме крови не коррелирует с выраженностью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при гемодиализе. Существует риск развития почечной

недостаточности на фоне применения рамиприла, особенно у пациентов с ХСН или перенесших трансплантацию почки.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушением функции печени AUC и $T_{1/2}$ амлодипина увеличивается. Прием амлодипина следует начинать с низких доз, повышая дозу постепенно, необходим регулярный контроль состояния пациента. При развитии холестатической желтухи или выраженном повышении активности «печеночных» трансаминаз следует прекратить прием ингибиторов АПФ.

Гиперкалиемия

Группу риска в отношении гиперкалиемии составляют пациенты пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с почечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом, принимающие калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли и препараты, способствующие повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин), или пациенты с такими состояниями, как обезвоживание, острая декомпенсация сердечной недостаточности, метаболический ацидоз. Рекомендуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии как правлений миелосупрессии на фоне применения рамиприла. Рекомендовано контролировать показатели периферической крови на предмет развития лейкопении. У пациентов с повышенным риском развития нейтропении (при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани, например, системной красной волчанке или склеродермии, а также применении других препаратов, которые могут вызывать изменения картины периферической крови) при назначении препарата Прилар® необходим контроль общего анализа крови 1 раз в месяц в течение первых 3-6 месяцев терапии, а также при первых признаках инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) терапию ингибиторами АПФ следует прекратить.

Ангионевротический отек

В редких случаях при лечении ингибиторами АПФ, в том числе рамиприлом, отмечается ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани и/или глотки. При появлении отека, который может развиться внезапно в любой период лечения, следует немедленно прекратить прием препарата, принять экстренные меры медицинской помощи и обеспечить тщательное наблюдение за пациентом вплоть до полного и устойчивого исчезновения симптоматики. Наблюдение следует проводить в течение не менее 12-24 ч.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них, в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека.

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе, или при аферезе ЛПНП

Следует избегать применения некоторых высокопрочных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитриловых мембран), например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации в сочетании с ингибиторами АПФ (из-за возможности развития у пациентов анафилактоидных реакций). В редких случаях при аферезе ЛПНП с декстрана сульфатом и одновременном приеме ингибиторов АПФ возможно развитие анафилактоидных реакций. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Этнические особенности

Среди пациентов негроидной расы, получающих терапию ингибитором АПФ, частота возникновения ангионевротического отека выше, чем среди пациентов другой расовой принадлежности. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека при приеме любого ингибитора АПФ.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие сухого кашля. Приступы кашля носят персистирующий характер, но быстро исчезают после отмены препарата. Эту особенность следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля. При необходимости лечение может быть продолжено.

Взаимодействие с лекарственными препаратами

Амлодипин может применяться в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа- и бета- адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами пролонгированного действия, нитроглицерином для приема под язык, НПВП, антибиотиками, пероральными гипогликемическими средствами.

Десенсибилизирующая терапия

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых и одновременный прием ингибиторов АПФ, в том числе рамиприла, могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут быть опасными для жизни. При применении ингибиторов АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. При необходимости проведения десенсибилизации к яду насекомых рекомендуется заменить ингибитор АПФ на лекарственный препарат другой группы.

Гиперальдостеронизм

Гипотензивные средства, ингибирующие РААС, обычно оказываются не эффективными при лечении пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поэтому применение рамиприла в таких случаях не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Амлодипин и рамиприл могут оказывать незначительное или умеренное воздействие на способность к управлению транспортными средствами, механизмами. При возникновении головокружения (особенно в начале терапии), головной боли, зрительных расстройств рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и от занятий другими потенциально

опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы, 5 мг + 2,5 мг, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг

По 7 капсул в блистер из комбинированного материала (полиамид/алюминий/поливинилхлорид), запечатанный алюминиевой фольгой.

По 4 блистера в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

В оригинальной упаковке в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: Фармацевтический завод «Адамед Фарма С.А.», ул. Школна 33, 95-054 Ксаверов, Польша.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор отдела регистрации и
клинических исследований
ЗАО «Сандоз»

Горожанин А.В.