МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004630- 070219
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Прилар®

Амлодипин+Рамиприл

капсулы, 5 мг + 2,5 мг, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 070219 20___ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
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	**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);	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));	• 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:	• 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 (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; • одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела); • одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном (опасность развития реакций

– тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); – нестабильная стенокардия; – опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца; – «легочное» сердце.	повышенной чувствительности); • беременность и период грудного вскармливания; • возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены); • противопоказания при применении препарата в остром периоде инфаркта миокарда: – тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); – нестабильная стенокардия; – опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца; – «легочное» сердце.
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	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Беременность.* Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена. Применение препарата Прилар® при беременности противопоказано, т.к. применение рамиприла может оказывать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение

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	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.* Опыт применения препарата

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.	показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и массы тела: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко, составляет 4,17 мкг/кг. Нет сведений о том, выделяется ли рамиприл в грудное молоко. Исследования на животных показали, что рамиприл выделяется в грудное молоко крыс. *Фертильность.* У некоторых пациентов, принимавших блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), отмечались обратимые изменения в головках сперматозоидов. Данных клинических исследований о

	потенциальном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно.
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.	**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

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Амлодипин	Рамиприл
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто
	Лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), тромбоцитопения	Очень редко	Редко
	Снижение количества эритроцитов, снижение концентрации гемоглобина	-	Редко

	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/сни	Анорексия, сни
	Тромбоцитопеническая пурпура	Очень редко	-
	Угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	Очень редко	-
	Анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение титра антинуклеарных антител	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания и лабораторных данных	Повышение концентрации калия в плазме крови	-	Часто
	Увеличение/снижение массы тела	Нечасто	-
	Анорексия, снижение аппетита	Нечасто	Нечасто
	Повышение аппетита	Редко	-
	Гипергликемия	Очень редко	-
	Снижение концентрации натрия в плазме крови, синдром неадекватной секреции	-	Частота неизвестна

орных данных		жение массы тела	жение 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	Головная боль, головокружение

	антидиуретического гормона		
Нарушения психики	Нарушения сна, включая бессонницу, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия	Нечасто	Нечасто
	Необычные сновидения	Нечасто	-
	Нервозность, двигательное возбуждение	-	Нечасто
	Спутанность сознания	Редко	Редко
	Нарушение концентрации внимания	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Часто	Часто
	Сонливость (особенно в начале терапии)	Часто	-
	Дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), гипестезия, парестезия (спонтанно возникающее ощущение онемения,	Нечасто	Нечасто

		в начале терапии)	
	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

	покалывания)		
	Тремор	Нечасто	Редко
	Вертиго, агевзия (утрата вкусовой чувствительности)	-	Нечасто
	Судороги, апатия, мигрень	Редко	-
	Нарушения равновесия	-	Редко
	Атаксия, амнезия, периферическая нейропатия, гипертонус	Очень редко	-
	Экстрапирамидные расстройства	Частота неизвестна	-
	Ишемические повреждения головного мозга, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, психомоторные нарушения, паросмия (нарушение восприятия запахов), ощущение жжения	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны	Зрительные расстройства, включая диплопию,	Нечасто	Нечасто

			мозгового кровообращения, психомоторные нарушения, паросмия (нарушение восприятия запахов), ощущение жжения
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Зрительные расстройства, включая диплопию, нарушение аккомодации, ксерофтальмию, конъюнктивит, 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,

органа зрения	нечеткость зрения		
	Нарушение аккомодации, ксерофтальмия, боль в глазах	Нечасто	-
	Конъюнктивит	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Шум в ушах	Нечасто	Редко
	Нарушения слуха	-	Редко
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	Нечасто
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	Нечасто
	Ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркт миокарда	Очень редко	Нечасто
	Развитие или усугубление хронической сердечной недостаточности	Редко	-
Нарушения со	Периферические	Часто	Часто

			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	Часто	Гиперемия кожи (ощуще	Чрезмерное снижени

сторо ны сосудов	отеки (лодыжек и стоп)		
	Гиперемия кожи (ощущение жара и «приливов» крови к коже лица)	Часто	Нечасто
	Чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, обморок	Нечасто	Часто
	Стеноз сосудов, снижение микроциркуляции	-	Редко
	Васкулит	Очень редко	Редко
	Артериальная гипертензия	Очень редко	-
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со сторо ны дыхательной систе мы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ (одышка)	Часто	Часто
	Кашель, включая «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа)	Нечасто	Часто
	Бронхит, синусит	-	Часто
	Ринит (заложенность носа)	Нечасто	Нечасто

стороны сосудов		ние жара и «приливов» крови к коже лица), периферические отеки (лодыжек и стоп)	е 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)
	Бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы	-	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение ритма дефекации (включая диарею и запор)	Часто	Часто
	Воспалительные процессы в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения	-	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Нечасто
	Метеоризм, жажда	Нечасто	-
	Повышение активности ферментов поджелудочной железы, интестинальный ангионевротический отек, боль в верхней части живота	-	Нечасто
	Глоссит	-	Редко
	Панкреатит (случаи смертельных	Очень редко	Нечасто

	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,	Панкреатит (случаи смертельных исходов наблюдали крайне редко при применении ингибиторов АПФ), повышение

	исходов наблюдали крайне редко при применении ингибиторов АПФ), гастрит,		
	Гиперплазия десен	Очень редко	-
	Афтозный стоматит	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» ферментов (в большинстве случаев на фоне холестаза) и/или концентрации конъюгированного билирубина	Очень редко	Нечасто
	Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные нарушения	Очень редко	Редко
	Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (случаи смертельного исхода отмечались крайне редко)	-	Частота неизвестна

		метеоризм, анорексия, жажда	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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь, преимущественно макуло-папулезная	Нечасто	Часто
	Гипергидроз (повышенное потоотделение), кожный зуд,	Нечасто	Нечасто
	Алопеция	Нечасто	Частота неизвестна
	Геморрагическая сыпь, экзантема, изменение цвета кожи	Нечасто	-
	Крапивница	Нечасто	Редко
	Ангионевротический отек, в т. ч. с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей со смертельным исходом)	Очень редко	Нечасто
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	Редко
	Онихолизис (отслоение ногтя от мягких тканей пальца)	-	Редко
	Мультиформная эритема,	Очень редко	Частота неизвестна

			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 макулопапулезная
	Нечасто	Алопеция, геморрагическая сыпь,	Ангионевротический отек, в т. ч. с

	синдром Стивенса-Джонсона		
	Ксеродермия, «холодный пот»	Очень редко	-
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Пемфигус (пузырная сыпь), утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Часто
	Артралгия	Нечасто	Нечасто
	Боль в спине, артроз	Нечасто	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Болезненное мочеиспускание, никтурия, учащенное мочеиспускание	Нечасто	-
	Нарушение функции почек, включая	-	Нечасто

		изменение цвета кожи, гипергидроз (повышенное потоотделение), кожный зуд, кожная сыпь, экзантема	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,	Реакции фоточувствительности

	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	Импотенция	Нечасто	-
	Преходящая эректильная дисфункция, снижение либидо	-	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	Частота неизвестна
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Повышенная утомляемость	Часто	Часто
	Астения	Часто	Нечасто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Часто
	Боли, недомогание	Нечасто	-
	Лихорадка	-	Нечасто

		ксеродермия, «холодный пот», нарушение пигментации кожи	
	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-мышечн	Часто	Отечность в области лодыжек	Мышечные судороги, миалгия

ой системы и соединительной ткани	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	
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				**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.	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.	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.	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.	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	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.	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.	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	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.	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.	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.	*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.	*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.	*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.	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.	Комбинированное применение БМКК и *бета-адреноблокаторов* 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 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	При совместном применении с *препаратами лития* возможно усиление проявления симптомов

нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах). *Препараты кальция* снижают эффект БМКК.	нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах). *Препараты кальция* снижают эффект БМКК.
Рамиприл	*Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin* - мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, *темсиролимус*, *сиролимус, эверолимус*, являются субстратами изофермента *CYP3A*. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента *CYP3A*. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличивать экспозицию ингибиторов mTOR.
<u>*Противопоказанные комбинации*</u>	***Рамиприл***
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.	<u>*Противопоказанные комбинации*</u>
Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, противопоказано совместное применение рамиприла с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или	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

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. <u>*Комбинации, которые следует применять с осторожностью*</u> Одновременное применение с *солями калия, калийсберегающими диуретиками* (например, амилоридом, триамтереном,	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 одновременное применение рамиприла с *алискиреном и алискиренсодержащими препаратами* у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. 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,

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.	принимающих рамиприл, а также другие препараты, оказывающие влияние на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией 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 с *препаратами, способствующими повышению содержания калия в сыворотке крови* (препаратами, содержащими ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол), такролимусом, циклоспорином, АРА II), может привести к повышенному риску развития гиперкалиемии (требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови). *Гипотензивные средства (алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин,*

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	*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 минералокортикостероидами)* и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивает риск развития лейкопении. Одновременное применение рамиприла с кортикостероидами не рекомендуется.

развития гипогликемии. Необходим контроль концентрации глюкозы. *Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины),* например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, 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. <u>*Другие взаимодействия*</u> *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)* (например, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки), ингибиторы	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, линаглиптин, могут приводить к повышению риска развития ангионевротического отека. Одновременное применение рамиприла с *ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих)*, например, с

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	*темсиролимусом*, *сиролимусом, эверолимусом,* может приводить к повышению риска развития ангионевротического отека. *Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП).* Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи). При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов

эффект может возникнуть при применении других аллергенов.	после отмены ингибиторов АПФ (см. раздел *«Особые указания»*). Взаимодействие с *эстрамустином* может увеличивать риск 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).

	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).	**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	*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 одновременное применение рамиприла с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел *«Противопоказания»*). Одновременное применение с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел *«Противопоказания»*).

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 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

• 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.	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

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	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

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,	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

подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к развитию артериальной гипотензии. Рекомендуется прекратить прием препарата Прилар® за один день до хирургического вмешательства.	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	*Пожилые пациенты*
При применении препарата у пожилых пациентов увеличение дозы препарата следует осуществлять с осторожностью.	При применении препарата у пожилых пациентов увеличение дозы препарата следует осуществлять с осторожностью.
Нарушения функции почек	*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	До начала терапии и во время лечения препаратом Прилар® необходимо регулярно контролировать функцию почек (креатинин, мочевина), содержание калия в плазме крови, проводить общий анализ крови, 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

выводится при гемодиализе. Существует риск развития почечной недостаточности на фоне применения рамиприла, особенно у пациентов с ХСН или перенесших трансплантацию почки.	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	*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.	У пациентов с нарушением функции печени AUC и $T_{1/2}$ амлодипина увеличиваются. 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	*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,	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

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.	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®	*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

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.	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	*Ангионевротический отек* В редких случаях при лечении ингибиторами АПФ, в том числе рамиприлом, отмечается ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани и/или глотки. У пациентов, также получающих терапию ингибиторами mTOR (например сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом), повышен риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка) с нарушением или без нарушения дыхательной функции. Из-за повышенного риска развития ангионевротического отека совместное применение рамиприла и сакубитрила/валсартана противопоказано.

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	Сакубитрил/валсартан нельзя назначать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы рамиприла. Если лечение сакубитрилом/валсартаном прекращено, применение рамиприла нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы сакубитрила/валсартана. Совместное применение ингибиторов НЭП и ингибиторов АПФ может также повышать риск развития ангионевротического отека. Поэтому следует осуществлять тщательную оценку соотношения пользы и риска перед началом применения ингибиторов НЭП (например, рацекадотрила) у пациентов, получающих рамиприл. 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

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-	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

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*	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.

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

Директор отдела регистрации и
клинических исследований
ЗАО «Сандоз»

Горожанин А.В.