МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006064/08- 02 05 17
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Пирамил®

наименование лекарственного препарата

таблетки 2,5 мг, 5,0 мг, 10,0 мг

лекарственная форма, дозировка

Лек С.А., Польша

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Срок введения изменений с «___» 02 05 17 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту возникновения	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту возникновения

Старая редакция	Новая редакция
явлений нельзя определить на основании имеющихся данных). *Со стороны сердечно-сосудистой системы* *часто:* выраженное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; *нечасто:* ортостатический коллапс, ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, нарушение мозгового кровообращения (вследствие резкого падения АД у пациентов группы риска), тахикардия, аритмия, периферические отеки, пальпитация, «приливы» крови к коже лица; *редко*: возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; *частота неизвестна*: синдром Рейно. *Со стороны органов кроветворения* *нечасто:* эозинофилия;	явлений нельзя определить на основании имеющихся данных). *Нарушения со стороны сердца* *нечасто*: ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмия (появление или усиление), периферические отеки, ощущение сердцебиения. *Нарушения со стороны сосудов* *часто*: чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; *нечасто:* «приливы» крови к коже лица; *редко*: возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; *частота неизвестна*: синдром Рейно. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *нечасто*: эозинофилия;

Старая редакция	Новая редакция
редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз (нейтропения и агранулоцитоз носят обратимый характер и исчезают при отмене ингибиторов АПФ), анемия, тромбоцитопения, лимфоаденопатия, снижение гемоглобина; *частота неизвестна*: угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия. *Со стороны нервной системы* *часто:* слабость, головная боль; *нечасто:* лабильность настроения, тревога, нервозность, парестезия, головокружение, нарушения сна, бессонница, двигательное беспокойство; *редко:* тремор, нарушение равновесия, спутанность сознания; *частота неизвестна*: ишемия головного мозга, включая инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, паросмия (нарушение восприятия запахов),	*редко*: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз (нейтропения и агранулоцитоз носят обратимый характер и исчезают при отмене ингибиторов АПФ), уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения, лимфоаденопатия; *частота неизвестна*: угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия. *Нарушения со стороны нервной системы* *часто*: головокружение, головная боль; *нечасто*: вертиго, парестезия, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности); *редко*: тремор, нарушение равновесия; *частота неизвестна*: ишемия головного мозга, включая инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, паросмия

Старая редакция	Новая редакция
нарушение психомоторных реакций, нарушение концентрации внимания. *Со стороны органов чувств* *нечасто*: зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения, нарушение вкусовых ощущений; *редко*: конъюнктивит, нарушение слуха, тиннитус (ощущение звона, шума в ушах). *Со стороны дыхательной системы* *часто:* «сухой» кашель, бронхит, синусит, одышка; *нечасто:* бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа. *Со стороны пищеварительной системы* *часто:* воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; *нечасто:* панкреатит, повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации	(нарушение восприятия запахов), нарушение психомоторных реакций, ощущение жжения. *Нарушения психики* *нечасто*: подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость; *редко*: спутанность сознания; *частота неизвестна*: нарушение концентрации внимания. *Нарушения со стороны органа зрения* *нечасто*: зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения; *редко*: конъюнктивит. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *редко*: нарушение слуха, звон в ушах. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *часто*: «сухой» кашель, бронхит, синусит, одышка;

Старая редакция	Новая редакция
конъюгированного билирубина в плазме крови, повышение активности ферментов поджелудочной железы, интестинальный ангионевротический отек, боль в области живота, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки рта; *редко*: глоссит; холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; *частота неизвестна:* афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта), острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит, в т.ч. с летальным исходом. *Со стороны мочевыводящих путей* *редко:* нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови. *Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек*	*нечасто*: бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; *нечасто*: панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы, интестинальный ангионевротический отек, боль в верхнем отделе живота, в том числе связанная с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; *редко*: глоссит; *частота неизвестна*: афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта).

Старая редакция	Новая редакция
часто: кожная сыпь, в частности макулезно-папулезная; *нечасто:* ангионевротический отек, в том числе с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение); *редко:* эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (отслоение ногтя от мягких тканей пальца); *очень редко:* реакции фотосенсибилизации; *частота неизвестна:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус (пузырная сыпь), утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция. *Со стороны опорно-двигательного аппарата* *часто:* мышечные судороги, миалгия; *нечасто:* артралгия.	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *нечасто*: повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови; *редко*: холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; *частота неизвестна*: острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко). *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *нечасто*: нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *часто*: кожная сыпь, в частности макулезно-папулезная;

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны обмена веществ *часто:* повышение содержания калия в крови; *нечасто:* анорексия, снижение аппетита; *частота неизвестна:* снижение содержания натрия в крови. *Со стороны иммунной системы* *частота неизвестна:* анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение титра антинуклеарных антител. *Со стороны эндокринной системы* *частота неизвестна*: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). *Со стороны репродуктивной системы* *нечасто:* преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; *частота неизвестна*: гинекомастия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения*	*нечасто*: ангионевротический отек, в том числе с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение); *редко*: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (отслоение ногтя от мягких тканей пальца); *очень редко*: реакции фотосенсибилизации; *частота неизвестна*: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус (пузырная сыпь), утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *часто*: мышечные судороги, миалгия; *нечасто*: артралгия. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Старая редакция	Новая редакция
часто: боль в грудной клетке, повышенная утомляемость; *нечасто:* лихорадка; *редко:* астения.	*часто*: повышение содержания калия в крови; *нечасто*: анорексия, снижение аппетита; *частота неизвестна*: снижение содержания натрия в крови. *Нарушения со стороны иммунной системы* *частота неизвестна*: анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение титра антинуклеарных антител. *Нарушения со стороны эндокринной системы* *частота неизвестна*: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *нечасто*: преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; *частота неизвестна*: гинекомастия.

Старая редакция	Новая редакция
	Общие расстройства и нарушения в месте введения *часто*: боль в грудной клетке, повышенная утомляемость; *нечасто*: лихорадка; *редко*: астения.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Противопоказанные комбинации* Применение некоторых высокопрочных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации, применение декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности 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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Противопоказанные комбинации* Применение некоторых высокопрочных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации, применение декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности может повлечь риск развития тяжелых анафилактоидных реакций; если пациенту необходимо проведение данных процедур, следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести

Старая редакция	Новая редакция
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/1,73 м^2). Одновременное применение с другими ингибиторами АПФ повышает риск развития почечной недостаточности (в том числе, острой почечной недостаточности), гиперкалиемии. 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*	пациента на прием гипотензивных препаратов других групп. *Одновременное применение препарата Пирамил® и препаратов, содержащих алискирен.* Одновременное применение препарата *Пирамил®* и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной, или тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <60 мл/мин противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»). *Одновременное применение препарата Пирамил® и антогонистов рецепторов к ангиотензину II.* Одновременное применение препарата и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов.

Старая редакция	Новая редакция
Одновременное применение с *солями калия*, *калийсберегающими диуретиками* (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном), а также *препаратами, способствующими повышению содержания калия в сыворотке крови* (включая триметоприм, 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* усиливают антигипертензивное действие рамиприла.	*Нерекомендуемые комбинации:* Одновременное применение с *солями калия*, *калийсберегающими диуретиками* (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном, эплереноном [производным спиронолактона]), а также *препаратами, способствующими повышению содержания калия в сыворотке крови* (включая антагонисты рецепторов ангиотензина II, такролимус, циклоспорин; триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав ко-тримоксазола [комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм]) может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови, иногда значительно выраженное (требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови). *Комбинации, которые следует применять с осторожностью:*

Старая редакция	Новая редакция
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. *Соли лития* приводят к повышению концентрации лития в сыворотке крови и усилению кардио- и нейротоксического действия лития.	- *С гипотензивными средствми (например, диуретиками) и другими лекарственными средствами, способными снижать АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей и местной анестезии, баклофеном, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином*) Усиливают антигипертензивное действие рамиприла. При комбинации с диуретиками следует регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови. - *Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами.* Возможно более выраженное снижение АД. - *С вазопрессорными симпатомиметиками* и другими препаратами, вызывающими антигипертензивное действие (например, изопротеренол,

Старая редакция	Новая редакция
Рамиприл усиливает гипогликемический эффект *гипогликемических средств* (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины)) вплоть до развития гипогликемии. Необходим контроль концентрации глюкозы. *Вилдаглиптин* приводит к увеличению частоты развития ангионевротического отека. Одновременное применение рамиприла с *mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих)*, например, с *темсиролимусом*, может привести к увеличению частоты развития ангионевротического отека. <u>*Комбинации, которые следует принимать во внимание*</u> *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)* (например, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки), ингибиторы циклооксигеназы-2 ($ЦОГ_2$)) могут	добутамин, допамин, эпинефрин (адреналин)) Уменьшение антигипертензивного 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. - *С солями лития* Повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Поэтому следует контролировать содержание лития в сыворотке крови. - *С гипогликемическими средствами (например, инсулинами, гипогликемическими средствами для*

Старая редакция	Новая редакция
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.	*приема внутрь (производными сульфонилмочевины))* Ингибиторы АПФ могут уменьшать инсулинорезистентность. В отдельны случаях у пациентов, получающих гипоглимемические средства, такое уменьшение инсулинорезистентности может приводить к развитию гипогликемии. Этот эффект может развиваться через несколько дней или месяцев лечения. Гидрохлоротиазид может ослаблять действие гипогликемических средств. Поэтому на начальном этапе одновременного применения гипогликемических средств и препарата Пирамил® требует особенно тщательный контроль концентрации глюкозы в крови. - *С вилдаглиптином* приводит к увеличению частоты развития ангионевротического отека. - Одновременное применение рамиприла с *mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих)*, например,

Старая редакция	Новая редакция
	с *темсиролимусом*, может привести к увеличению частоты развития ангионевротического отека. *- С рацекадотрилом* При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), таких как рецекадотрил, сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека. *Комбинации, которые следует принимать во внимание:* *- С нестероиднми противовоспалительными средствами (НПВП)* (например, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ$_2$)) Возможно ослабление действия препарата Пирамил®, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания калия в сыворотке крови. *- С гепарином* Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

Старая редакция	Новая редакция
	- *С этанолом* Усиление симптомов вазодилатации. Препарат Пирамил® может усиливать воздействие этанола на организм. - *С эстрогенами* Ослабление антигипертензивного действия (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 и при применении других аллергенов.
Особые указания Перед началом лечения препаратом Пирамил® 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 Пирамил®. В этом случае следует тщательно	**Особые указания** Перед началом лечения препаратом Пирамил® 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 Пирамил®. В этом случае следует тщательно

Старая редакция	Новая редакция
контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможностью развития у них декомпенсации на фоне увеличения объема циркулирующей крови. После приема первой дозы, а также при увеличении дозы диуретика и/или препарата Пирамил® пациенты должны находиться в течение 8 ч под медицинским наблюдением ввиду возможности развития ортостатической гипотензии. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения препаратом Пирамил®, 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	контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможностью развития у них декомпенсации на фоне увеличения объема циркулирующей крови. После приема первой дозы, а также при увеличении дозы диуретика и/или препарата Пирамил® пациенты должны находиться в течение 8 ч под медицинским наблюдением ввиду возможности развития ортостатической гипотензии. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения препаратом Пирамил®, 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

Старая редакция	Новая редакция
препарат. Пациенты со злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей сердечной недостаточностью, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, должны начинать лечение ***только*** в условиях стационара. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью прием препарата Пирамил® может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко развитием острой почечной недостаточности. У пациентов с повышенной активностью РААС, принимающих препарат впервые или в высокой дозе следует регулярно контролировать АД и функцию почек, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД и нарушения функции почек в результате подавления АПФ.	препарат. Пациенты со злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей сердечной недостаточностью, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, должны начинать лечение ***только*** в условиях стационара. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью прием препарата Пирамил® может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко развитием острой почечной недостаточности. У пациентов с повышенной активностью РААС, принимающих препарат впервые или в высокой дозе следует регулярно контролировать АД и функцию почек, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД и нарушения функции почек в результате подавления АПФ.

Старая редакция	Новая редакция
Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, так как они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ. 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. До и во время лечения препаратом Пирамил® необходимо регулярно контролировать функцию почек (креатинин, мочевина), содержание калия в плазме крови, общий анализ крови, гемоглобин, функциональные пробы печени. При развитии холестатической желтухи или выраженном повышении активности «печеночных» трансаминаз следует прекратить прием ингибиторов АПФ.	Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, так как они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ. 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. До и во время лечения препаратом Пирамил® необходимо регулярно контролировать функцию почек (креатинин, мочевина), содержание калия в плазме крови, общий анализ крови, гемоглобин, функциональные пробы печени. При развитии холестатической желтухи или выраженном повышении активности «печеночных» трансаминаз следует прекратить прием ингибиторов АПФ.

Старая редакция	Новая редакция
Группу риска в отношении гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также принимающие калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли и препараты, способствующие повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин). У пациентов с повышенным риском развития нейтропении (при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани) при назначении препарата Пирамил® 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.	Группу риска в отношении гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, а также принимающие калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли и препараты, способствующие повышению содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин). У некоторых пациентов, принимающих рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ) с последующей гипонатриемией. Рекомендуется регулярный контроль концентрации натрия в плазме крови у лиц пожилого возраста и у других пациентов с риском развития гипонатриемии. У пациентов с повышенным риском развития нейтропении (при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани) при

Старая редакция	Новая редакция
В редких случаях при лечении ингибиторами АПФ, в том числе рамиприлом, отмечаются 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. 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	назначении препарата Пирамил® 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. В редких случаях при лечении ингибиторами АПФ, в том числе рамиприлом, отмечаются ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани и/или глотки. Риск развития ангионевротического отека повышается при совместном применении с такими лекарственными средствами, как ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, эверолимус, сиралимус) или вилдаглиптин. При появлении отека, который может развиться внезапно в любой период лечения, следует немедленно

Старая редакция	Новая редакция
диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека. 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 Пирамил® за один день до хирургического вмешательства. 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 липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом и	прекратить прием препарата, принять экстренные меры медицинской помощи и обеспечить тщательное наблюдение за пациентом вплоть до полного и устойчивого исчезновения симптоматики. Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: подкожное введение 0,1 мг эпинефрина (адреналина) (под контролем АД, ЧСС, и электрокардиограммы (ЭКГ) с последующим применением глюкокортикостероидов (внутривенно, внутримышечно или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных средств (антагонистов H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C_1-эстеразы можно

Старая редакция	Новая редакция
одновременном приеме ингибиторов АПФ возможно развитие анафилактоидных реакций. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. Гипотензивные средства, ингибирующие РААС, обычно оказываются не эффективными при лечении пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поэтому применение рамиприла в таких случаях не рекомендуется. 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/1,73 м^2). Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или с антагонистами рецепторов ангиотензина II,	рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента C_1-эстеразы. 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. Применение ингибиторов АПФ, в том числе рамиприла, у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к развитию артериальной гипотензии.

Старая редакция	Новая редакция
приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией. Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	Рекомендуется прекратить прием препарата Пирамил® за один день до хирургического вмешательства. 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 липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом и одновременном приеме ингибиторов АПФ возможно развитие анафилактоидных реакций. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. Гипотензивные средства, ингибирующие РААС, обычно оказываются не эффективными при лечении пациентов с первичным

Старая редакция	Новая редакция
	гиперальдостеронизмом, поэтому применение рамиприла в таких случаях не рекомендуется. 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/1,73 м^2). 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. Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией

Старая редакция	Новая редакция
	Риск развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ выше у темнокожих пациентов в сравнении со светлокожими. Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может менее эффективно снижать АД у темнокожих пациентов по сравнению со светлокожими, что может быть связано с более частой встречаемостью гипертензии с низкими концентрациями ренина у темнокожих пациентов с гипертензией. При применении ингибиторов АПФ сообщалось о развитии кашля. Кашель «сухой», персистирующий и проходит после прекращения терапии. Кашель, индуцированный ингибиторами АПФ, должен рассматриваться при дифференциальной диагностике кашля.

Медицинский директор
ЗАО «Сандоз» Королева М.Г.