МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006064/08-260719
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

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 № 6

Срок введения изменений с «___»_____ 20 г. 26 07 19

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Пирамил®. **Международное непатентованное название**: рамиприл.	**Торговое наименование препарата**: Пирамил®. **Международное непатентованное или группировочное наименование**: рамиприл.
Противопоказания • повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным компонентам препарата; • наследственный или идиопатический	**Противопоказания** • повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным компонентам препарата; • наследственный или идиопатический

Старая редакция	Новая редакция
ангионевротический отек Квинке (в т.ч. на прием ингибиторов АПФ в анамнезе); • гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки); • кардиогенный шок; • первичный гиперальдостеронизм; • тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики; • беременность; • период грудного вскармливания; • возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не изучены); • тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин/1,73 м^2); • тяжелая печеночная недостаточность (нет опыта клинического применения); • гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых	ангионевротический отек Квинке (в т.ч. на прием ингибиторов АПФ в анамнезе); • гемодинамически значимый стеноз почечной артерии (двусторонний или односторонний в случае единственной почки); • кардиогенный шок; • первичный гиперальдостеронизм; • тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики; • беременность; • период грудного вскармливания; • возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не изучены); • тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин/1,73 м^2); • тяжелая печеночная недостаточность (нет опыта клинического применения); • гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых

Старая редакция	Новая редакция
мембран с отрицательно заряженной поверхностью (высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности);	мембран с отрицательно заряженной поверхностью (высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
• аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);	• аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
• применение в острой стадии инфаркта миокарда: тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (IV функционального класса по классификации NYHA), нестабильная стенокардия, опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца, «легочное» сердце;	• применение в острой стадии инфаркта миокарда: тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (IV функционального класса по классификации NYHA), нестабильная стенокардия, опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца, «легочное» сердце;
• одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек	• одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек

Старая редакция	Новая редакция
(скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела; • одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; • нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противоспалительными препаратами (НПВП), иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (опыт клинического применения недостаточен); • гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек (КК более 20 мл/мин/1,73 $м^2$)), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.	(скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела; • одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; • одновременное применение с ингибиторами эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрилом/валсартаном) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека рамиприл не следует назначать ранее чем через 36 ч после применения последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Особые указания»); • нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами,

Старая редакция	Новая редакция
	нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (опыт клинического применения недостаточен); • гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек (КК более 20 мл/мин/1,73 м^2)), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Противопоказанные комбинации* При одновременно применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими *сакубитрил* (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевторического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов

Старая редакция	Новая редакция
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 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 антагонистов рецепторов к ангиотензину II.*	противопоказано. Ингибиторы АПФ следует применять 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 после отмены ингибиторов АПФ. Совместное применение ингибиторов АПФ с *рацекадотрилом*, *ингибиторами mTOR* (например, *сиролимусом*, *эверолимусом*, *темсиролимусом*) и *вилдаглиптином* может приводить к повышенному риску развития ангионевротического отека. *Тканевые активаторы плазминогена* В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения *алтеплазы* для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Старая редакция	Новая редакция
Одновременное применение препарата и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов. <u>*Нерекомендуемые комбинации:*</u> 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	*Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли.* Хотя плазменные концентрации калия обычно остаются в пределах нормы, при применении рамиприла у некоторых пациентов возможно развитие гиперкалиемии. Калийсберегающие диуретики (например, *спиронолактон*, *триамтерен* или *амилорид*), калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли могут значительно повышать концентрацию калия в плазме крови. Также следует соблюдать осторожность при совместном применении рамиприла с другими средствами, повышающими концентрацию калия в плазме крови, такими как *триметоприм* и *котримоксазол* (*триметоприм/сульфаметоксазол*), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик

Старая редакция	Новая редакция
контроль содержания калия в сыворотке крови). *Комбинации, которые следует применять с осторожностью:* - *С гипотензивными средствами (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	(например, амилорид). Поэтому совместное применение рамиприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. При необходимости их одновременного применения с рамиприлом следует контролировать плазменное содержание калия. Возможно развитие гиперкалиемии при совместном применении ингибиторов АПФ с *циклоспорином, гепарином,* поэтому рекомендуется контроль концентрации калия в плазме крови. 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

Старая редакция	Новая редакция
антигипертензивное действие (например, изопротеренол, 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,*	использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести 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 антагонистов рецепторов к ангиотензину II.* Одновременное применение препарата и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией

Старая редакция	Новая редакция
гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины)) Ингибиторы АПФ могут уменьшать инсулинорезистентность. В отдельных случаях у пациентов, получающих гипогликемические 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. - Одновременное применение рамиприла с ингибиторами *mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках*	противопоказано и не рекомендуется у других пациентов. <u>*Нерекомендуемые комбинации:*</u> 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).

Старая редакция	Новая редакция
млекопитающих), например, с *темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом* увеличивает риск развития ангионевротического отека. *- С рацекадотрилом* При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), таких как *рацекадотрил*, сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека. *- С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами)*, например, *ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином* – увеличивается риск развития ангионевротического отека. *- С рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи)* – увеличивается риск развития ангионевротического отека. *- С эстрамустином* увеличивается риск развития ангионевротического отека.	*Комбинации, которые следует применять с осторожностью:* *- С гипотензивными средствами (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
Комбинации, которые следует принимать во внимание: - *С нестероидными 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. - *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.*	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
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. При применении ингибиторов АПФ сообщалось о развитии кашля. Кашель «сухой», персистирующий и проходит после прекращения терапии. Кашель, индуцированный ингибиторами АПФ, должен рассматриваться при дифференциальном диагнозе кашля.	*приема внутрь (производными сульфонилмочевины))* Ингибиторы АПФ могут уменьшать инсулинорезистентность. В отдельных случаях у пациентов, получающих гипогликемические 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. - Одновременное применение рамиприла с ингибиторами *mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих)*, например, с *темсиролимусом, сиролимусом,*

Старая редакция	Новая редакция
	эверолимусом увеличивает риск развития ангионевротического отека. - *С рацекадотрилом* При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), таких как *рацекадотрил*, сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека. - *С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами)*, например, *ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином* – увеличивается риск развития ангионевротического отека. - *С рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи)* – увеличивается риск развития ангионевротического отека. - *С эстрамустином* увеличивается риск развития ангионевротического отека. *Комбинации, которые следует принимать во внимание:*

Старая редакция	Новая редакция
	- *С нестероидными 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. - *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

Старая редакция	Новая редакция
	или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов. При применении ингибиторов АПФ сообщалось о развитии кашля. Кашель «сухой», персистирующий и проходит после прекращения терапии. Кашель, индуцированный ингибиторами АПФ, должен рассматриваться при дифференциальном диагнозе кашля.
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 контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможностью развития у них декомпенсации на фоне увеличения объема циркулирующей крови.	**Особые указания** *Пациенты с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)* Пациенты с повышенной активностью РААС находятся в группе риска развития острой гипотензии и нарушения функции почек за счет ингибирования АПФ, особенно при первом применении или повышении дозы ингибитора АПФ или совместно принимаемого диуретика. Следует ожидать выраженную активацию РААС и осуществлять необходимое

Старая редакция	Новая редакция
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 препарат. Пациенты со злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей сердечной недостаточностью, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, должны начинать лечение ***только*** в условиях стационара.	медицинское наблюдение, включая контроль артериального давления, у следующих групп пациентов: • пациенты с выраженным повышением артериального давления; • пациенты с сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации; • пациенты с гемодинамически значимым нарушением наполнения или выброса левого желудочка (например, аортальным или митральным стенозом); • пациенты с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки; • у пациентов с гиповолемией или гипонатриемией, или при возможности развития эти состояний (включая пациентов, принимающих диуретики); • у пациентов с циррозом печени и/или асцитом;

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	• у пациентов, которым выполняется крупное хирургическое вмешательство или во время анестезии с применением лекарственных препаратов, вызывающих снижение артериального давления. В целом, перед началом лечения препаратом Пирамил® необходимо устранить дегидратацию, 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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. 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).	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 препарат. Пациенты со злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей сердечной недостаточностью, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, должны начинать лечение ***только*** в условиях стационара из-за риска развития ишемии сердца или головного мозга. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью прием препарата

Старая редакция	Новая редакция
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 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	Пирамил® может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко развитием острой почечной недостаточности. 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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	При развитии холестатической желтухи или выраженном повышении активности «печеночных» трансаминаз следует прекратить прием ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ могут приводить к развитию гипокалиемии, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек данный эффект обычно не имеет клинического значения. Однако у пациентов с почечной недостаточностью и/или принимающих калийсодержащие добавки (включая заменители соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, и, в особенности, антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, возможно развитие гиперкалиемии. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении калийсберегающих диуретиков и

Старая редакция	Новая редакция
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 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	блокаторов ангиотензиновых рецепторов с ингибиторами АПФ, и контролировать функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. 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. В редких случаях наблюдалось развитие нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии, а также сообщалось об угнетении костномозгового кроветворения. Рекомендуется контролировать уровень лейкоцитов с целью своевременного выявления возможной лейкопении. Более частый контроль рекомендуется в начальной фазе лечения, у пациентов с нарушением функции

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	почек, пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например, системной красной волчанкой или склеродермой) и у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, способные влиять на картину крови 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, сиролимус), вилдаглиптин или ингибиторы неприлизина (например, рацекадотрил). Следует соблюдать осторожность в начале применения рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина у

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ. Совместное применение ингибиторов АПФ и сакубитрила/валсартана противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Не следует назначать сакубитрил/валсартан ранее чем через 36 часов после последнего применения каптоприла. Не следует применять каптоприл ранее чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана. 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 в течение минимум 12-24 ч и вплоть до полного и устойчивого исчезновения симптоматики. Ангионевротический отек, локализующийся в области языка,

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»). 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
проходит после прекращения терапии. Кашель, индуцированный ингибиторами АПФ, должен рассматриваться при дифференциальном диагнозе кашля.	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. 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). 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

Старая редакция	Новая редакция
	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 дифференциальном диагнозе кашля.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО "Сандоз" Слизкова К.Ш.