ЛП-№(004417)-(РГ-RU) от 14.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эгипрес, 5 мг+5 мг, капсулы

Эгипрес, 5 мг+10 мг, капсулы

Эгипрес, 10 мг+5 мг, капсулы

Эгипрес, 10 мг+10 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин и рамиприл

Эгипрес, 5 мг+5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг амлодипина (в форме 6,95 мг амлодипина безилата) и 5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель красный очаровательный (Е 129) (см. раздел 4.4).

Эгипрес, 5 мг+10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг амлодипина (в форме 6,95 мг амлодипина безилата) и 10 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель красный очаровательный (Е 129) (см. раздел 4.4).

Эгипрес, 10 мг+5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг амлодипина (в форме 13,9 мг амлодипина безилата) и 5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель азорубин (Е 122) (Кармуазин) (см. раздел 4.4).

Эгипрес, 10 мг+10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 10 мг амлодипина (в форме 13,9 мг амлодипина безилата) и 10 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель азорубин (Е 122) (Кармуазин) (см. раздел 4.4).

Полный состав вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Эгипрес, 5 мг+5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы CONI–SNAP 2, без маркировки, самозакрывающиеся, с непрозрачным основанием светло-бордового цвета и непрозрачной крышкой светло-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Эгипрес, 5 мг+10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы CONI–SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с непрозрачным основанием светло-розового цвета и непрозрачной крышкой светло-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

Эгипрес, 10 мг+5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы CONI–SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с непрозрачным основанием светло-розового цвета и непрозрачной крышкой темно-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

Эгипрес, 10 мг+10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы CONI–SNAP 0, без маркировки, самозакрывающиеся, с непрозрачным основанием темно-бордового цвета и непрозрачной крышкой темно-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Артериальная гипертензия (взрослым пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Эгипрес с фиксированными дозами активных компонентов не может применяться для начальной терапии. Если пациентам необходима коррекция доз, то её следует проводить только с помощью титрации доз активных компонентов в монотерапии. Только после этого возможно применение препарата Эгипрес с фиксированными дозами активных компонентов в нижеприведенных комбинациях.

Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

При терапевтической необходимости доза препарата Эгипрес может быть изменена на основании индивидуального титрования доз отдельных компонентов

5 мг амлодипина + 5 мг рамиприла или

5 мг амлодипина + 10 мг рамиприла или

10 мг амлодипина + 5 мг рамиприла или

10 мг амлодипина + 10 мг рамиприла.

Эгипрес в дозе 10 мг амлодипина + 10 мг рамиприла является максимальной суточной дозой препарата, которую не рекомендуется превышать. Дозировки 10 мг амлодипина + 5 мг рамиприла (по амлодипину) и 5 мг амлодипина + 10 мг рамиприла (по рамиприлу) являются максимальными суточными дозами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Препарат Эгипрес рекомендуется только пациентам после индивидуального титрования доз отдельных компонентов, содержащих минимум 5 мг амлодипина и 5 мг рамиприла в качестве оптимальной поддерживающей дозы.

Взрослые

У пациентов, принимающих диуретики, препарат следует назначать с осторожностью, вследствие риска нарушения водно-электролитного баланса. У этих пациентов следует контролировать функцию почек и содержание калия в крови.

Лица пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек

Выведение амлодипина и рамиприла и его метаболитов у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать содержание креатинина и калия в плазме крови.

Амлодипин:

Нет необходимости титрования индивидуальной дозы амлодипина у пациентов с нарушением функции почек. Амлодипин не выводится из организма с помощью гемодиализа.
Эгипрес противопоказан пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)≤20 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

Рамиприл:
- Эгипрес может назначаться пациентам с клиренсом креатинина (КК) равным или превышающем 60 мл/мин без изменения дозы. Максимальная суточная доза рамиприла 10 мг.
- При КК<60 мл/мин, а также у пациентов с АГ, находящихся на гемодиализе, максимальная суточная доза рамиприла составляет 5 мг. Эгипрес рекомендуется только пациентам, получавшим 5 мг рамиприла как оптимальную поддерживающую дозу по ходу титрования индивидуальной дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени *рамиприл* можно назначать при тщательном медицинском наблюдении за пациентом в дозе не выше 2,5 мг.
Эгипрес не следует назначать пациентам с нарушением функции печени, так как содержание рамиприла превышает 2,5 мг.

Дети и подростки

Эгипрес не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения рамиприла и амлодипина у данных групп пациентов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

Способ применения

Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приёма пищи.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, рамиприлу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст.), шок (включая кардиогенный);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда (ИМ);

- Беременность;

- Период грудного вскармливания;

- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не определены);

- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный или идиопатический, а также связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ);

- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний, в случае единственной почки);

- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана, или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

- Первичный гиперальдостеронизм;

- Тяжёлая почечная недостаточность (СКФ<20 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);

- Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами (ГКС), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами (опыт клинического применения недостаточен);

- Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (опыт клинического применения недостаточен);

- Гемодиализ или гемофильтрация с применением некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности);

- Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);

- Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос;

- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ 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 нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью применять комбинацию амлодипин+рамиприл при следующих заболеваниях и состояниях:

- атеросклеротические поражения коронарных и церебральных артерий (опасность чрезмерного снижения АД);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при котором при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
  - выраженная, особенно злокачественная АГ,
  - хроническая сердечная недостаточность (ХСН), особенно тяжелая, или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства (ЛС) с антигипертензивным действием,
  - гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек),
  - предшествующий прием диуретиков,
  - нарушения водно-электролитного баланса, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе на фоне приема диуретиков, бессолевой диеты, диареи, рвоты, обильного потоотделения);

- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен (при двойной блокаде РААС повышается риск резкого снижения артериального давления (АД), гиперкалиемии и ухудшения функции почек);
- нарушения функции печени – недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС;
- нарушение функции почек (КК более 20 мл/мин.);
- состояние после трансплантации почек;
- системные заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия препаратами, способными вызвать изменения в картине периферической крови (в том числе аллопуринолом, прокаинамидом) – возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза;
- сахарный диабет – риск развития гиперкалиемии;
- пожилой возраст – риск усиления антигипертензивного действия;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- острый ИМ (и период в течение 1 месяца после него);
- нестабильная стенокардия
- ХСН неишемической этиологии III–IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA);
- аортальный стеноз;
- синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия);
- митральный стеноз;
- артериальная гипотензия;
- единственная функционирующая почка;
- реноваскулярная гипертензия;
- одновременное применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков и препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли, препаратов лития;
- хирургическое вмешательство/общая анестезия;
- одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4;
- применение у пациентов негроидной расы.

Особые указания

Особые указания, относящиеся к амлодипину и рамиприлу, применимы к препарату Эгипрес.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Эффективность и безопасность препарата Эгипрес и его действующих веществ при гипертоническом кризе не установлена.

Особые указания, относящиеся к приему амлодипина

При лечении АГ амлодипин может сочетаться с приемом тиазидных диуретиков, альфа- и бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, нитратов пролонгированного действия, сублингвальным нитроглицерином, НПВП, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

При лечении стенокардии амлодипин можно назначать в комбинации с другими антиангинальными средствами, в том числе у пациентов, рефрактерных к лечению нитратами и/или бета-адреноблокаторами в адекватных дозах.

Амлодипин не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Амлодипин может быть применен и в тех случаях, когда пациент предрасположен к вазоспазму/вазоконстрикции.

Пациентам с малой массой тела, невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функций печени может потребоваться меньшая дозировка.
Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA неишемического генеза при применении амлодипина отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения СН.

Особые указания, относящиеся к приему рамиприла

Особые группы пациентов

Беременность
Беременность является противопоказанием для назначения препарата Эгипрес. При установлении беременности необходимо немедленно отменить препарат Эгипрес и при необходимости назначить альтернативную терапию.

Пациенты с высоким риском гипотензии

- *Пациенты со значительно повышенной активностью РААС*

Пациенты со значительно повышенной активностью РААС испытывают риск острого падения АД и снижения функции почек вследствие ингибирования АПФ.
Значительная активация РААС, требующая медицинского наблюдения с контролем уровня АД, ожидается у следующих пациентов:

- пациенты с тяжелой гипертензией;
- пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью (СН);
- пациенты с гемодинамически значимой обструкцией входа/выхода левого желудочка ((ЛЖ), т.е. стеноз аортального или митрального клапана);
- пациенты с односторонним стенозом почечной артерии одной функционирующей почки;
- пациенты с существующими (или возможными) нарушениями водно-электролитного баланса (включая пациентов, принимающих мочегонные средства);
- пациенты с циррозом печени и/или асцитом;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- пациенты, подвергающиеся обширному оперативному вмешательству или же в ходе анестезии получающие препараты с гипотензивным эффектом.

До начала лечения рекомендуется коррекция дегидратации, гиповолемии или дефицита солей (у пациентов с СН, однако, такие лечебные мероприятия должны быть взвешены с учетом риска объемной перегрузки кровотока).

- *Двойная блокада РААС*

Одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность (ОПН)). Двойная блокада РААС с использованием ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада РААС абсолютно необходима, лечение должно проходить под наблюдением специалиста и регулярным контролем функции почек, электролитов и АД. Одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией, сахарным диабетом и/или с и /или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

Хирургические вмешательства

Рекомендуется отмена ингибиторов АПФ за день до хирургического вмешательства (включая и стоматологические) при наличии такой возможности. Следует предупредить хирурга/анестезиолога о приеме ингибиторов АПФ.

Мониторинг функции почек

Функция почек должна наблюдаться до начала и в ходе лечения с адекватной коррекцией дозировок, особенно в первые недели лечения. Пациенты с нарушением функции почек требуют отдельного наблюдения. Существует риск нарушения почечной функции, в частности, у пациентов с застойной СН или после пересадки почки.

Ангионевротический отек

Сообщалось о возникновении ангионевротического отёка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл. Риск развития ангионевротического отека повышается у пациентов, совместно получающих лечение препаратами ингибиторами mTOR, (темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптином или рацекадотрилом.
При возникновении ангионевротического отека (отечности в области лица, или языка, либо нарушения глотания или дыхания) препарат следует немедленно отменить.
Ангионевротический отек может угрожать жизни, поэтому следует немедленно начать экстренное лечение (адреналин, глюкокортикоиды, антагонисты Н1 и Н2 рецепторов, в случае недостаточности – ингибиторы С1-эстеразы). Пациент должен быть госпитализирован и находиться под наблюдением, по меньшей мере, в течение 12–24 часов и может быть выписан только после полного купирования симптомов.
У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдалась случаи ангионевротического отека тонкого кишечника. Данных пациентов беспокоили абдоминальные боли (при наличии или отсутствии тошноты и рвоты). В некоторых случаях наблюдался и ангионевротический отек лица.

Анафилактические реакции при десенсибилизации

Вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций к ядам насекомых и прочим аллергенам повышается при ингибировании АПФ. Временная отмена Эгипреса должна рассматриваться до развития десенсибилизации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Мониторирование электролитов – гиперкалиемия

Гиперкалиемия наблюдалась у некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие, как препараты рамиприла. В группу пациентов с повышенным риском развития гиперкалиемии входят: пациенты с почечной недостаточностью, пациенты пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом или пациенты, применяющие соли калия, калийсберегающие диуретики и прочие активные вещества, повышающие концентрацию сывороточного калия, или же пациенты с обезвоживанием, сердечной декомпенсацией или метаболическим ацидозом. Если одновременное применение вышеуказанных веществ показано, то требуется регулярный мониторинг концентрации сывороточного калия.

Мониторирование электролитов – гипонатремия

Синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) и последующая гипонатриемия наблюдались у некоторых пациентов, получавших рамиприл. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию сывороточного натрия у пожилых людей, а также у других пациентов, подверженных риску развития гипонатриемии.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия наблюдались редко; также сообщалось о случаях подавления деятельности костного мозга. Мониторинг числа лейкоцитов рекомендован для обнаружения возможной лейкопении. В начальной фазе лечения рекомендован более частый мониторинг у пациентов с нарушенной функцией почек, у пациентов с сопутствующими заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) и у всех пациентов, получающих также лечение другими препаратами, которые могут вызывать изменения картины крови.

Этнические различия

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у пациентов европеиодной расы.
Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может быть менее эффективен в понижении АД у пациентов негроидной расы, страдающих гипертензией, возможно из-за превалирования у таких пациентов гипертензии с низкими уровнями ренина.

Кашель

В ходе лечения ингибиторами АПФ сообщались случаи кашля. Характерной особенностью кашля является его сухость и стойкость, а также исчезновение его проявлений после прекращения терапии. Кашель, вызываемый ингибиторами АПФ, должен рассматриваться в дифференциальной диагностике кашля.

Нарушение функции печени

Применение ингибиторов АПФ в редких случаях сопровождалось развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита, и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен.

Пациенты после трансплантации почек

Опыт применения препарата у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки недостаточен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Острый инфаркт миокарда

Применение препарата Эгипрес у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Прочие предупреждения

В состав капсул 5 мг+5 мг и 5 мг+10 мг входит краситель красный очаровательный (Е 129), а в состав капсул 10 мг+5 мг и 10 мг+10 мг – краситель азорубин (Е 122) (Кармуазин). Эти красители могут вызвать аллергические реакции.

Необходимость прекращения лечения

В случае необходимости прекращения лечения дозу препарата Эгипрес следует уменьшать постепенно.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Амлодипин может безопасно применяться для терапии АГ вместе с тиазидными диуретиками, α-адреноблокаторами, β-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, β-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК)) не было обнаружено при совместном применении с НПВП, в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, β-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с α1-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

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

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77%. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.
При совместном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют), возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия 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 (C_{min}) 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.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина* (протромбиновое время).

Циметидин: не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина*.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, т.к. при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление гипотензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенное влияние на фармакокинетику амлодипина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов (от 69 до 87 лет) с АГ отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57%. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) на 22%). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца неясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Пациентам,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать АД при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того, чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина в клетках млекопитающих mTOR (mammalian Target of Rapamicin): ингибиторы mTOR, такие как темсиролимус, сиролимус и эверолимус, представляют собой субстраты изофермента CYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Рамиприл

Клинические исследования показали, что двойная блокада РААС при комбинации ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к учащению нежелательных реакций, таких как гипертензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, действующего на РААС.

Противопоказанные комбинации

- *Экстракорпоральные виды лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с некоторыми высокопроточными мембранами (полиакрилнитриловые мембраны) и аферез ЛПНП с декстрана сульфатом*

Риск развития тяжелых анафилактоидных реакций.

- *Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен*

Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов.

- *Одновременное применение рамиприла с АРА II*

Одновременное применение рамиприла с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

- *Ингибиторы нейтральной эндопептидазы*

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

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 после отмены ингибиторов АПФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

- *С гепарином, солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон [производное спиронолактона], амилорид, триамтерен), другими ЛС, способными увеличивать концентрацию калия в сыворотке крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин; с препаратами, содержащими ко-тримоксазол [комбинированное антибактериальное средство, содержащие сульфаметоксазол и триметоприм]).*

Возможно развитие гиперкалемии (при одновременном применении требуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови).

- *С гипотензивными ЛС (например, диуретиками и другими ЛС, обладающими гипотензивным действием (нитратами, трициклическими антидепрессантами, снотворными, наркотическими, обезболивающими средствами, этанолом, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)*

Возможно потенцирование гипотензивного эффекта.

- *С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изо-протеренолом, добутамином, допамином), с эстрогенами, с препаратами золота для парентерального введения.*

Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

- *С аллопуринолом, иммуносупрессивными средствами, кортикостероидами (ГКС и минералокортикостероидами), прокаинамидом, цитостатиками и другими ЛС, которые могут изменять картину периферической крови.*

Увеличивается вероятность развития нарушений со стороны крови.

- *С солями лития*

Возможно уменьшение экскреции лития, приводящее к повышению концентрации лития в сыворотке и увеличению его токсичности. Поэтому необходимо регулярно контролировать сывороточные концентрации лития.

- *С гипогликемическими средствами (инсулинами, 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 развиться через несколько дней или месяцев лечения.

- *С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином линаглиптином*

Увеличение риска развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

- *С эстрамустином*

Увеличение риска развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

- *С ингибиторами механистической мишени для рапамицина в клетках млекопитающих mTOR, например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом*

Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки))*

Возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения концентрации калия в сыворотке крови. Рекомендуется строгий контроль сывороточных концентраций креатинина и калия.

- *С десенсибилизирующей терапией*

При повышенной чувствительности к ядам насекомых ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность и тяжесть развития анафилактических или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что аналогичные реакции возможны на другие аллергены.

- *С тканевыми активаторами плазминогена*

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан для применения, так как рамиприл может оказать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких.

Перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность, то лечение препаратом должно быть прекращено.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом следует как можно скорее прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Лактация

Амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали АГ, обусловленной беременностью и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко, составляет 4,17 мкг/кг.

С учетом данных о выделении амлодипина в женское грудное молоко, применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3).

Данные по выведению рамиприла с грудным молоком женщин отсутствуют.

Фертильность

Амлодипин

Не было выявлено влияния амлодипина на фертильность при исследовании на крысах.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения препаратом рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно головокружение, особенно в начале лечения, и у пациентов, принимающих диуретические ЛС, снижение концентрации внимания). После первой дозы, а также после значительного повышения дозы препарата не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с техническим оборудованием в течение нескольких часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.8 Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных явлений представлена следующим образом: часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, <1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (нельзя определить на основании имеющихся данных).

В каждой из групп по частоте нежелательные эффекты приводятся в порядке снижения степени тяжести.

MedDRA	Частота	Амлодипин	Рамиприл
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	*Нечасто*		эозинофилия
	Редко		лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения
	Очень редко	тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, лейкопения	
	Частота неизвестна		угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	*Очень редко*	ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница	
	Частота неизвестна		анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антиядерных антител
Эндокринные нарушения	*Частота неизвестна*		СНСАДГ
Нарушения метаболизма питания	*Часто*		повышение содержания калия в крови
	Нечасто	увеличение/снижение массы тела	анорексия, снижение аппетита
	Частота неизвестна		снижение концентрации натрия в крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Психиче-ские нарушения	*Часто*	сонливость	
	Нечасто	лабильность настроения, нервозность, депрессия, тревога	нервозность, тревога, подавленное настроение, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость
	Редко		спутанность сознания
	Частота неизвестна		нарушение концентрации внимания
Нарушения со стороны нервной системы	*Часто*	ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль	головная боль, ощущение «легкости» в голове
	Нечасто	недомогание, обморок, повышенное потоотделение, астения, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, необычные сновидения, мигрень	парестезия, головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности) дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности)
	Редко	судороги апатия	тремор, нарушения равновесия
	Очень редко	атаксия, амнезия, зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома, паросмия	
	Частота неизвестна		ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушения психомоторных реакций, паросмия (нарушение восприятия запахов)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны органа зрения	*Нечасто*	нарушения зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах.	нарушения зрения, включая нечеткость зрительного восприятия,
	Редко		конъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	*Нечасто*	«звон» в ушах	
	Редко		нарушения слуха, «звон» в ушах
Нарушения со стороны сердца	*Часто*	ощущение сердцебиения	
	Нечасто		ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или ИМ, тахикардия, аритмия (появление или усиление), ощущение сердцебиения
	Редко	развитие или усугубление СН	
	Очень редко	нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляция предсердий), ИМ, боль в грудной клетке	
Нарушения со стороны сосудов	*Часто*	периферические отеки (лодыжек и стоп)	чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния
	Нечасто	чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит	приливы крови к коже лица, периферические отеки
	Редко		возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит
	Частота неизвестна		синдром Рейно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны дыхатель-ной системы, органов грудной клетки и средостения	*Часто*		сухой кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка
	Нечасто	одышка, ринит	бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа
	Очень редко	кашель	
Желудочно-кишечные нарушения	*Часто*	боль в брюшной полости, тошнота	тошнота, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, рвота
	Нечасто	рвота, изменения режима дефекации (включая запор, метеоризм), диспепсия, диарея, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда	изменения режима дефекации (включая запор), сухость слизистой оболочки полости рта, панкреатит, в том числе, с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротический отек, боль в животе, гастрит
	Редко	гиперплазия десен, повышение аппетита	глоссит
	Очень редко	гастрит, панкреатит	
	Частота неизвестна		афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта)
Нарушения со стороны печени и	*Нечасто*		повышение активности «печеночных» ферментов и содержания конъюгированного билирубина в плазме крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

желчевыводящих путей	*Редко*		холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения
	Очень редко	гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности печеночных трансаминаз гепатит	
	Частота неизвестна		острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Часто*		кожная сыпь, в частности, макулопапулёзная
	Нечасто	кожный зуд, кожная сыпь, алопеция	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	эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис
	Очень редко		реакции фотосенсибилизации
	Частота неизвестна		токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция
Нарушения со стороны мышечной скелетной и соедини-тельной ткани	*Часто*		мышечные судороги, миалгия
	Нечасто	артралгия, судороги мышц, миалгия. боли в спине, артроз	артралгия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	Редко	миастения	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Нечасто*	учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия	нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови
	Очень редко	дизурия, полиурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	*Нечасто*	гинекомастия импотенция	преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо
	Частота неизвестна		гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	*Часто*		боль в груди, чувство усталости
	Нечасто	извращение вкуса, озноб, носовое кровотечение	повышение температуры тела
	Редко		астения (слабость)
	Очень редко	ксеродермия, «холодный» пот, нарушение пигментации кожи	
Лабораторные и инструментальные данные	*Очень редко*	гипергликемия	

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13
Телефон: 8 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт: http://www.ndda.kz/

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон: +375 (17) 242-00-29
Факс: +375 (17) 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт: http://www.rceth.by/

Республика Армения
«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5
Телефон: (+374 60)83-00-73, (+374 10)23-08-96, (+374 10)23-16-82
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Сайт: http://www.pharm.am/

4.9 Передозировка

Информация о передозировке препарата Эгипрес отсутствует.

Опыт лечения преднамеренной передозировки у человека ограничен.

Амлодипин

Симптомы
Доступные данные свидетельствуют о том, что сильная передозировка может привести к чрезмерному расширению периферических сосудов и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и, вероятно, продолжительной системной гипотензии, в том числе приводившей к шоку с летальным исходом.
О некардиогенном отеке легких редко сообщалось как следствие передозировки амлодипином, которая может проявляться с задержкой (24–48 часов после приема внутрь) и требует поддержки вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение

Клинически значимая гипотензия вследствие передозировки амлодипина требует активной поддержки функции сердечно-сосудистой системы, включающей частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, подъем конечностей, контроль объема циркулирующей жидкости и объема выводимой мочи.
Восстановлению сосудистого тонуса и артериального давления может способствовать применение сосудосуживающего средства, если нет противопоказаний к его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

применению. Внутривенное введение глюконата кальция может способствовать устранению блокады кальциевых каналов.
В некоторых случаях может быть оправданным промывание желудка через зонд. Было показано, что у здоровых добровольцев применение активированного угля в течение периода до 2 часов после приема амлодипина в дозе 10 мг снижает скорость всасывания амлодипина.
В связи с высокой степенью связывания амлодипина с белками крови эффективность диализа маловероятна.

Рамиприл

Симптомы

Чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия или рефлекторная тахикардия, водно-электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение

Промывание желудка, назначение адсорбентов, натрия сульфата (по возможности в течение первых 30 мин). В случае выраженного снижения АД пациента следует уложить, ноги приподнять, активно поддерживать функции ССС; к терапии по восполнению ОЦК и восстановлению электролитного баланса дополнительно может быть добавлено введение альфа1-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного электрокардиостимулятора. При передозировке необходимо мониторировать содержание креатинина и электролитов в сыворотке крови. Рамиприлат плохо выводится из крови с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы АПФ в комбинации с другими препаратами; ингибиторы АПФ с блокаторами кальциевых каналов.
Код АТХ: С09ВВ07

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин – производное дигидропиридина. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует «медленные» кальциевые каналы, ингибирует трансмембранный переход кальция внутрь клеток гладких мышц сосудов и сердца (в большей степени — в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Оказывает антигипертензивный и антиангинальный эффекты.
Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

Фармакодинамический эффект

Амлодипин уменьшает ишемию миокарда следующими двумя путями:
1. Расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) (постнагрузку), при этом частота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

сердечных сокращений (ЧСС) практически не изменяется, что приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.
2. Расширяет коронарные и периферические артерии и артериолы как в нормальных, так и в ишемизированных зонах миокарда, что увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала) и предотвращает развитие коронароспазма, вызванного курением.
У пациентов с АГ суточная доза амлодипина обеспечивает снижение АД на протяжении 24 ч (как в положении на спине, так и стоя). Благодаря медленному началу действия, амлодипин не вызывает резкого снижения АД.
У пациентов со стенокардией разовая суточная доза препарата увеличивает продолжительность выполнения физической нагрузки, задерживает развитие очередного приступа стенокардии и депрессии сегмента *ST* (на 1 мм) на фоне физической нагрузки, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение амлодипина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)
У пациентов с заболеваниями ССС (включая коронарный атеросклероз с поражением от одного сосуда и до стеноза 3 и более артерий и атеросклероза сонных артерий), перенесших ИМ, чрезкожную транслюминальную ангиопластику коронарных артерий (ТЛП) или страдающих стенокардией) применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, значительно снижает летальность от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта, ТЛП, аорто-коронарного шунтирования, приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Применение амлодипина у пациентов с СН
Амлодипин не повышает риск смерти или развития осложнений и смертельных исходов у пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по NYHA на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

Амлодипин не вызывает неблагоприятных метаболических эффектов, в том числе он не влияет на содержание показателей липидного профиля.

Рамиприл

Механизм действия

Рамиприлат, образующийся при участии «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла, является длительно действующим ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы I (синонимы: АПФ, кининаза II). В плазме крови и в тканях этот фермент кининаза II катализирует превращение ангиотензина I в активное сосудосуживающее вещество – ангиотензин II, а также способствует распаду брадикинина. Снижение образования ангиотензина II и ингибирование распада брадикинина приводит к расширению сосудов и снижению АД.

Фармакодинамический эффект

Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротективное и эндотелиопретективное действие рамиприла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов (ПГ), стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в сыворотке.

При снижении содержания ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности, «сухого» кашля) связано с повышением активности брадикинина.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с АГ прием рамиприла приводит к снижению АД в положении на спине и стоя, без компенсаторного увеличения ЧСС. Рамиприл значительно снижает ОПСС, практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1–2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3–6 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3–4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома «отмены»).
У пациентов с АГ рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У пациентов с ХСН рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка (ЛЖ), что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития заболеваний ССС вследствие наличия сосудистых поражений (диагностированная ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе) или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, АГ, увеличение концентрации общего холестерина (ХС), снижение концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), курение) добавление рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития ИМ, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, замедляет возникновение или прогрессирование ХСН.

У пациентов с СН, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (ОИМ) (2–9 сутки), при приеме рамиприла, начиная с 3 по 10 сутки ОИМ, снижается риск показателя смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования ХСН до тяжелой – III–IV ФК по NYHA – резистентной к терапии (на 27%), вероятность последующей госпитализации из-за развития СН (на 26%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом, как с АГ, так и с нормальными показателями АД, рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

5.2 Фармакокинетические свойства

Амлодипин

Абсорбция

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо абсорбируется, время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) при пероральном приеме составляет 6-12 ч. Абсолютная биодоступность оставляет 64–80%.
Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина.

Распределение

Объем распределения (V_d) составляет примерно 21 л/кг. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 97,5%. Стабильная равновесная стационарная концентрация (Css) (5-15 нг/мл) достигается через 7–8 дней постоянного приема амлодипина
Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет около 35–50 ч, что соответствует назначению препарата один раз в сутки. 10% исходного препарата и 60% метаболитов выводится почками, а 20% - через кишечник. Выведение с грудным молоком неизвестно. В ходе гемодиализа амлодипин не удаляется.

Почечная недостаточность

Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью нарушения функции почек.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью $T_{1/2}$ из плазмы увеличивается до 60 ч. У пациентов с печеночной недостаточностью и тяжелой ХСН $T_{1/2}$ увеличивается до 56–60 ч. Общий клиренс — 0,43 л/ч/кг.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов TC_{max} и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) амлодипина практически не отличаются от таковых у более молодых пациентов. У пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН, отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$ до 65 ч.

Рамиприл

Абсорбция

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (50–60%). Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15% (для дозы 2,5 мг) до 28% (для дозы 5 мг). Биодоступность рамиприлата после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45% (по сравнению с его биодоступностью после внутривенного введения в тех же дозах).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

После приема рамиприла внутрь C_{max} рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2–4 ч, соответственно. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 3 ч, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 ч, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4–5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2,5 мг и более. C_{ss} рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом назначении препарата «эффективный» $T_{1/2}$ в зависимости от дозы составляет 13–17 ч.
Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на степень всасывания.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови приблизительно составляет для рамиприла 73%, а для рамиприлата — 56%.
После внутривенного (в/в) введения V_d рамиприла и рамиприлата составляют приблизительно 90 и 500 л, соответственно.

Биотрансформация

Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит — рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого, в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой. Рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

Элиминация

Послеприема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% - почками. После в/в введения рамиприла, 50–60% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После в/в введения рамиприлата около 70% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при в/в введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50 и 30%, соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 ч после приема. Приблизительно 80–90% метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10–20% от общего количества, а содержание в моче не метаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2%.

Почечная недостаточность

При нарушениях функции почек с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Печеночная недостаточность
При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

Лица пожилого возраста

У здоровых добровольцев и у пациентов с АГ после 2 недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с ХСН после 2 недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5–1,8-кратное увеличение концентраций рамиприлата в плазме крови и площади под фармакокинетической кривой концентрации вещества в плазме в зависимости от времени (AUC).
У здоровых добровольцев пожилого возраста (65–76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кросповидон
Гипромеллоза
Целлюлоза микрокристаллическая
Глицерил дибегенат

Эгипрес, 5 мг+5 мг, капсулы

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 2), код цвета крышки и основания 51072: краситель бриллиантовый голубой (Е 133), краситель красный очаровательный (Е 129), титана диоксид (Е 171), желатин.

Эгипрес, 5 мг+10 мг, капсулы

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 51072/37350: основание: титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид красный (Е 172), желатин; крышка: титана диоксид (Е 171), краситель бриллиантовый голубой (Е 133), краситель красный очаровательный (Е 129), желатин.

Эгипрес, 10 мг+5 мг, капсулы

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 33007/37350: основание: титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид красный (Е 172), желатин; крышка: титана диоксид (Е 171), краситель азорубин (Е 122) (Кармуазин), краситель индигокармин (Е 132), желатин.

Эгипрес, 10 мг+10 мг, капсулы

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 33007: краситель азорубин (Е 122) (Кармуазин), краситель индигокармин (Е 132), титана диоксид (Е 171), желатин.

6.2. Несовместимость

Не применимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 капсул в блистере из комбинированной пленки «cold» (ОПА/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевая фольга. 4 или 8 блистеров (по 7 капсул) или 3 или 9 блистеров (по 10 капсул) в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури 30–38
Телефон: (+36–1) 803–5555
Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ЭГИС-РУС»
121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13
Телефон: +7 (495) 363-39-66
Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан
050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г
Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33
Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь
220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А
Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52
Факс: (017) 227-35-53
Электронная почта: info@egis.by

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.11.2024 № 24923
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Республика Армения
Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения
0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж.
Телефон: +374-10-574686
Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004417)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25.01.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эгипрес доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.

V_0003