



ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭГИПРЕС®

Регистрационный номер: ЛП-002402

Торговое наименование: Эгипрес®

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + рамиприл

Лекарственная форма: капсулы

Состав на 1 капсулу:

Действующие вещества: амлодипина безилат 6,95/6,95/13,9/13,9 мг (что соответствует амлодипина 5/5/10/10 мг) и рамиприл 5/10/5/10 мг.

Вспомогательные вещества: кросповидон 20/40/40/40 мг, гипромеллоза 1,18/2,36/2,36/2,36 мг, целлюлоза микрокристаллическая 114,82/229,64/229,64/229,64 мг, глицерил дибегенат 2,05/4,1/4,1/4,1 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 3), код цвета крышки и основания 51072 (капсулы 5 мг+5 мг): краситель бриллиантовый голубой (Е 133), краситель красный очаровательный (Е 129), титана диоксид (Е 171), желатин.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 51072/37350 (капсулы 5 мг+10 мг): 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.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 33007/37350 (капсулы 10 мг+5 мг): основание: титана диоксид (Е 171), краситель железа оксид красный (Е 172), желатин; крышка: титана диок-

сид (E 171), краситель азорубин (E 122), краситель индигокармин (E 132), желатин.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 33007 (капсулы 10 мг+10 мг): краситель азорубин (E 122), краситель индигокармин (E 132), титана диоксид (E 171), желатин.

Описание

Капсулы 5 мг+5 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 3, самозакрывающиеся, с основанием и крышкой светло-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

Капсулы 5 мг+10 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, самозакрывающиеся, с основанием светло-розового цвета и крышкой светло-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

Капсулы 10 мг+5 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, самозакрывающиеся, с основанием светло-розового цвета и крышкой темно-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

Капсулы 10 мг+10 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 0, самозакрывающиеся, с основанием и крышкой темно-бордового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

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

Код АТХ: C09BB07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амлодипин

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.

Амлодипин уменьшает ишемию миокарда следующими двумя путями:

1. Расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) (постнагрузку), при этом частота 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 коронарospазма, вызванного курением.

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) суточная доза амлодипина обеспечивает снижение артериального давления (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.

Применение амлодипина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) (включая коронарный атеросклероз с поражением от одного сосуда и до стеноза 3 и бо-

лее артерий и атеросклероза сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда (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, аортокоронарного 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 сердечной недостаточностью (СН)

Амлодипин не повышает риск смерти или развития осложнений и смертельных исходов у пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (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

Рамиприлат, образующийся при участии «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла, является длительно действующим ингибитором фермента дипептидилкарбокисептидазы 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.

Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамипри-

ла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов (ПГ), стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

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.

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%).

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.

Фармакокинетика

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо абсорбируется, время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{C_{max}}$) при пероральном приеме составляет 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет 64–80%. Объем распределения (V_d) составляет примерно 21 л/кг. Связь с белками плазмы крови составляет примерно 97,5%. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе амлодипин не удаляется.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет около 35–50 ч, что соответствует назначению препарата один раз в сутки. У пациентов с печеночной недостаточностью и тяжелой ХСН $T_{1/2}$ увеличивается до 56–60 ч. Общий клиренс — 0,43 л/ч/кг.

Стабильная равновесная стационарная концентрация (C_{ss}) (5-15 нг/мл) достигается через 7–8 дней постоянного приема амлодипина, он метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. 10% исходного препарата и 60% метаболитов выводится почками, а 20% - через кишечник. Выведение с грудным молоком неизвестно. В ходе гемодиализа амлодипин не удаляется.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

$T_{1/2}$ из плазмы крови у пациентов с печеночной недостаточностью увеличивается до 60 ч.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

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

Применение у пожилых пациентов

У пожилых пациентов $T_{C_{max}}$ 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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и $T_{1/2}$ до 65 ч.

Рамиприл

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (50–60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на степень всасывания. 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.

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).

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.

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.

После приема 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 неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2%.

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.

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.

Показания к применению

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, рамиприлу, другим ингибиторам АПФ, вспомогательным веществам в составе препарата;

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

Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после ИМ;

Беременность;

Период грудного вскармливания;

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

Ангioneвротический 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;

Тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);

Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами (ГКС), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуномоду-

ляторами 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 м² 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.

С осторожностью

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

- атеросклеротические поражения коронарных и церебральных артерий (опасность чрезмерного снижения АД);
- 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,
- 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 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 ФК по 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 СУР3А4;
- применение у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Период грудного вскармливания

Данные по выведению рамиприла с грудным молоком женщин отсутствуют.

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 **Противопоказания**).

Фертильность

Амлодипин

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

Способ применения и дозы

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.

Применять Эгипрес® внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приёма пищи. Доза препарата Эгипрес® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с 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.

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.

Пациенты 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.

Рамиприл:

- Эгипрес® может назначаться пациентам с 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.

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 СКФ ≤ 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

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.

Побочное действие

Указанные ниже нежелательные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения по классификации ВОЗ:

очень частые: более 1/10 (более 10%);

частые: более 1/100 но менее 1/10 (более 1%, но менее 10%);

нечастые: более 1/1000 но менее 1/100 (более 0,1%, но менее 1%);

редкие: более 1/10000 но менее 1/1000 (более 0,01%, но менее 0,1%);

очень редкие: менее 1/10000 (менее 0,01%).

MedDRA	Частота	Амлодипин	Рамиприл
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Нечасто</i>		эозинофилия
	<i>Редко</i>		лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения

	<i>Очень редко</i>	тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, лейкопения	
	<i>Частота неизвестна</i>		угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Очень редко</i>	ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница	
	<i>Частота неизвестна</i>		анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антиядерных антител
Нарушения со стороны эндокринной системы	<i>Частота неизвестна</i>		синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Часто</i>		повышение содержания калия в крови
	<i>Нечасто</i>	увеличение/снижение массы тела	анорексия, снижение аппетита
	<i>Частота неизвестна</i>		снижение концентрации натрия в крови
Нарушения психики	<i>Часто</i>	сонливость	
	<i>Нечасто</i>	лабильность настроения, нервозность, депрессия, тревога	нервозность, тревога, подавленное настроение, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость
	<i>Редко</i>		спутанность сознания
	<i>Частота неизвестна</i>		нарушение концентрации внимания
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Часто</i>	ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль	головная боль, ощущение «легкости» в голове
	<i>Нечасто</i>	недомогание,	парестезия,

		обморок, повышенное потоотделение, астения, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, необычные сновидения, мигрень	головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности) дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности)
	<i>Редко</i>	судороги апатия	тремор, нарушения равновесия
	<i>Очень редко</i>	атаксия, амнезия, зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома, паросмия	
	<i>Частота неизвестна</i>		ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушения психомоторных реакций, паросмия (нарушение восприятия запахов)
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Нечасто</i>	нарушения зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах.	нарушения зрения, включая нечеткость зрительного восприятия,
	<i>Редко</i>		конъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	<i>Нечасто</i>	«звон» в ушах	
	<i>Редко</i>		нарушения слуха, «звон» в ушах
Нарушения со стороны сердца	<i>Часто</i>	ощущение сердцебиения	
	<i>Нечасто</i>		ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркт миокарда (ИМ), тахикардия, аритмия (появление или усиление), ощущение сердцебиения
	<i>Редко</i>	развитие или усугубление	

		губление СН	
	<i>Очень редко</i>	нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляция предсердий), ИМ, боль в грудной клетке	
Нарушения со стороны сосудов	<i>Часто</i>	периферические отеки (лодыжек и стоп)	чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния
	<i>Нечасто</i>	чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит	приливы крови к коже лица, периферические отеки
	<i>Редко</i>		возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит
	<i>Частота неизвестна</i>		синдром Рейно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Часто</i>		сухой кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка
	<i>Нечасто</i>	одышка, ринит	бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа
	<i>Очень редко</i>	кашель	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Часто</i>	боль в брюшной полости, тошнота	тошнота, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, рвота
	<i>Нечасто</i>	рвота, изменения режима дефекации (включая запор, метеоризм), диспепсия,	изменения режима дефекации (включая запор), сухость слизистой оболочки полости рта, панкреатит, в том числе, с летальным исходом (случаи пан-

		диарея, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда	креатинита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, кишечный ангионевротический отек, боль в животе, гастрит
	<i>Редко</i>	гиперплазия десен, повышение аппетита	глоссит
	<i>Очень редко</i>	гастрит, панкреатит	
	<i>Частота неизвестна</i>		афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Нечасто</i>		повышение активности «печеночных» ферментов и содержания конъюгированного билирубина в плазме крови
	<i>Редко</i>		холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения
	<i>Очень редко</i>	гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности печеночных трансаминаз	гепатит
	<i>Частота неизвестна</i>		острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Часто</i>		кожная сыпь, в частности, макулопапулезная
	<i>Нечасто</i>	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)
	<i>Редко</i>	экфолиативный дерматит	экфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис
	<i>Очень редко</i>		реакции фотосенсибилизации
	<i>Частота</i>		токсический эпидермальный

	<i>неизвестна</i>		некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция
Нарушения со стороны костной, мышечной и соединительной ткани	<i>Часто</i>		мышечные судороги, миалгия
	<i>Нечасто</i>	артралгия, судороги мышц, миалгия. боли в спине, артроз	артралгия
	<i>Редко</i>	миастения	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Нечасто</i>	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.
	<i>Очень редко</i>	дизурия, полиурия	
Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочной железы	<i>Нечасто</i>	гинекомастия импотенция	преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо
	<i>Частота неизвестна</i>		гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>Часто</i>		боль в груди, чувство усталости
	<i>Нечасто</i>	извращение вкуса, озноб, носовое кровотечение	повышение температуры тела
	<i>Редко</i>		астения (слабость)
	<i>Очень редко</i>	ксеродермия, «холодный» пот, нарушение пигментации кожи	
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	<i>Очень редко</i>	гипергликемия	

Сообщения о возможных нежелательных реакциях

Предоставление данных о предполагаемых нежелательных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного препарата. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых нежелательных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

Передозировка

Информация о передозировке препарата Эгипрес® отсутствует.

Амлодипин

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

Лечение: Назначение активированного угля (особенно в первые 2 часа после передозировки), промывание желудка, придание возвышенного положения конечностям, активное поддержание функций ССС, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль за ОЦК и диурезом.

Для восстановления тонуса сосудов и АД, если нет противопоказаний, может оказаться полезным применение сосудосуживающих препаратов. Применяют внутривенное введение глюконата кальция.

Амлодипин в значительной степени связывается с белками сыворотки крови, поэтому гемодиализ малоэффективен.

Рамиприл

Симптомы передозировки: чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия или рефлекторная та-

хикардия, 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 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 α 1-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выражен-

ность 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.

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 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, *кетоназол*, *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, 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 Rapamycin): 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 побочных эффектов, 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*

трация с некоторыми высокопроточными мембранами (полиакрилонитриловые 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.

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, со-

держащими ко-тримоксазол [комбинированное антибактериальное средство, содержащее 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, terazозин)

Возможно потенцирование гипотензивного эффекта.

- С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопротеренолом, 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 развиваться 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 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.

Особые указания

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

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 СН;
- пациенты с гемодинамически значимой обструкцией входа/выхода 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;
- 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 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 м² 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 отека 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 H₁ и H₂ рецепторов, в случае недостаточности – ингибиторы C1-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 абдо-

минальные 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.

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

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 за-

болеваниями 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 европейской 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.

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 (E129), а в состав капсул 10 мг/5 мг и 10 мг/10 мг – краситель азорубин (E122). Эти красители могут вызвать аллергические реакции.

Необходимость прекращения лечения

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Капсулы 5 мг+5 мг, 5 мг+10 мг, 10 мг+5 мг, 10 мг+10 мг.

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 инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106, Будапешт, ул. Керестури 30-38

Телефон: (36-1) 803-5555,

Факс: (36-1) 803-5529

Производитель

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1165, Будапешт, ул. Бекеньфелди 118-120 (все стадии производства)

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «ЭГИС-РУС», Россия

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8

Телефон: (495) 363-39-66

Директор отдела регистрации и
обеспечения качества

ООО «ЭГИС-РУС»


Творогова Е.В.
