

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 3,475/6,95/6,95/13,9/13,9 мг (что соответствует амлодипина 2,5/5/5/10/10 мг) и рамиприл 2,5/5/10/5/10 мг.

Вспомогательные вещества: кросповидон 10/20/40/40/40 мг, гипромеллоза 0,59/1,18/2,36/2,36/2,36 мг, целлюлоза микрокристаллическая 57,41/114,82/229,64/229,64/229,64 мг, глицерил дибегенат 1,025/2,05/4,1/4,1/4,1 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 3), код цвета крышки и основания 37350 (капсулы 2,5 мг+2,5 мг): краситель железа оксид красный (E 172), титана диоксид, желатин.

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

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 51072/37350 (капсулы 5 мг+10 мг): основание: титана диоксид (E 171), краситель железа оксид красный (E 172), желатин; крышка: титана диоксид (E 171), краситель бриллиантовый голубой (E 133), краситель красный очаровательный (E 129), желатин.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания: 33007/37350 (капсулы 10 мг+5 мг): основание: титана диоксид (E

171), краситель железа оксид красный (E 172), желатин; крышка: титана диоксид (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 2,5 мг+2,5 мг: Твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP 3, самозакрывающиеся, с основанием и крышкой светло-розового цвета, содержащие смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

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: C09BB04

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 коронароспазма, 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 более артерий и атеросклероза сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), чрезкожную транслюминальную ангиопластику коронарных артерий (ТЛПА) или страдающих стенокардией) применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, значительно снижает летальность от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта, ТЛПА, 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 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 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.

Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла 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 рамиприллат 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 (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);

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;

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), 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 полиакрилонитрила (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;

Острый ИМ у пациентов с такими заболеваниями как:

- тяжелая сердечная недостаточность (IV ФК по NYHA);
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- «легочное» сердце.

Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (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.

С осторожностью

С осторожностью применять комбинацию амлодипин+рамприл 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 CYP3A4.

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:

2,5 мг амлодипина + 2,5 мг рамиприла или

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.

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.

Эгипрес® может назначаться пациентам с КК равным или превышающим 60 мл/мин. При КК < 60 мл/мин, а также у пациентов с АГ, находящихся на гемодиализе, Эгипрес® рекомендуется только пациентам, получавшим 2,5 мг или 5 мг рамиприла как оптимальную поддерживающую дозу по ходу титрования индивидуальной дозы. Нет необходимости титрования индивидуальной дозы амлодипина у пациентов с нарушением функции почек.

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

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Эгипрес® пациентам с печеночной недостаточностью из-за отсутствия рекомендаций по дозированию препарата у таких пациентов. Эгипрес® рекомендуется только пациентам, получавшим 2,5 мг рамиприла как оптимальную поддерживающую

дозу по ходу титрования индивидуальной дозы. Максимальная суточная доза рамиприла у пациентов нарушениями функции печени составляет 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%).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия².

Редко: лейкопения², включая нейтропению² и агранулоцитоз², уменьшение количества эритроцитов в периферической крови², снижение гемоглобина², тромбоцитопения².

Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура¹, тромбоцитопения¹, лейкопения¹.

Частота неизвестна: угнетение костно-мозгового кроветворения², панцитопения², гемолитическая анемия².

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: ангионевротический отек¹, мультиформная эритема¹, крапивница¹.

Частота неизвестна: анафилактические² или анафилактоидные² реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител².

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: повышение содержания калия в крови².

Нечасто: анорексия², снижение аппетита², увеличение/снижение массы тела¹.

Частота неизвестна: снижение концентрации натрия в крови², синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона² (СНСАДГ).

Нарушения психики

Часто: сонливость¹.

Нечасто: лабильность настроения¹, нервозность^{1,2}, депрессия¹, тревога^{1,2}, подавленное настроение², двигательное беспокойство², нарушения сна², включая сонливость².

Редко: судороги¹, апатия¹, спутанность сознания².

Частота неизвестна: нарушение концентрации внимания².

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: ощущение жара и приливов крови к коже лица¹, повышенная утомляемость¹, головокружение¹, головная боль^{1,2}, ощущение «легкости» в голове².

Нечасто: недомогание¹, обморок¹, повышенное потоотделение¹, астения¹, гипестезия¹, парестезия^{1,2}, периферическая нейропатия¹, тремор¹, бессонница¹, необычные сновидения¹, мигрень¹, головокружение², агевзия (утрата

вкусовой чувствительности)², дисгевзия² (нарушение вкусовой чувствительности).

Редко: судороги¹, апатия¹, тремор², нарушение равновесия².

Очень редко — атаксия¹, амнезия¹, зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома¹.

Частота неизвестна: ишемия головного мозга², включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций², паросмия² (нарушение восприятия запахов).

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нарушение зрения^{1,2}, включая нечеткость зрительного восприятия², диплопия¹, нарушение аккомодации¹, ксерофтальмия¹, конъюнктивит¹, боль в глазах¹.

Редко: конъюнктивит².

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: «звон» в ушах¹,

Редко: нарушения слуха², «звон» в ушах².

Нарушения со стороны сердца

Часто: ощущение сердцебиения¹.

Нечасто: ишемия миокарда², включая развитие приступа стенокардии или ИМ², тахикардия², аритмии (появление или усиление)², ощущение сердцебиения².

Редко: развитие или усугубление СН¹.

Очень редко: нарушения ритма сердца (включая брадикардию¹, желудочковую тахикардию¹ и фибрилляция предсердий¹), ИМ¹, боль в грудной клетке¹.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: периферические отеки (лодыжек и стоп)¹, чрезмерное снижение АД², нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия)², синкопальные состояния².

Нечасто: чрезмерное снижение АД¹, ортостатическая гипотензия¹, васкулит¹, «приливы» крови к коже лица², периферические отеки².

Редко: возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений², васкулит².

Частота неизвестна: синдром Рейно².

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостенья

Часто: «сухой» кашель² (усиливающийся по ночам и в положении лежа²), бронхит², синусит², одышка².

Нечасто: одышка¹, ринит¹, бронхоспазм², включая утяжеление течения бронхиальной астмы², заложенность носа².

Очень редко: кашель¹.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: боль в брюшной полости¹, тошнота^{1,2}, воспалительные реакции в желудке и кишечнике², расстройства пищеварения², ощущение дискомфорта в области живота², диспепсия², диарея², рвота².

Нечасто: рвота¹, изменения режима дефекации (включая запор^{1,2}, метеоризм¹), диспепсия¹, диарея¹, анорексия¹, сухость слизистой оболочки полости рта^{1,2}, жажда¹, панкреатит², 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 крови², интестинальный ангионевротический отек², боль в животе², гастрит².

Редко: гиперплазия десен¹, повышение аппетита¹, глоссит².

Очень редко: гастрит¹, панкреатит¹.

Частота неизвестна: афтозный стоматит² (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов² и содержания конъюгированного билирубина в плазме крови².

Редко: холестатическая желтуха², гепатоцеллюлярные поражения².

Очень редко: гипербилирубинемия¹, желтуха (обычно холестатическая¹), повышение активности «печеночных» трансаминаз¹, гепатит¹.

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность², холестатический² или цитолитический² гепатит² (летальный исход наблюдался крайне редко).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: кожная сыпь², в частности, макулопапулезная².

Нечасто: кожный зуд¹, кожная сыпь¹, ангионевротический отек², в том числе, с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд², гипергидроз² (повышенное потоотделение).

Редко: эксфолиативный дерматит^{1,2}, крапивница², онихолизис².

Очень редко: реакции фотосенсибилизации².

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз², синдром Стивенса-Джонсона², мультиформная эритема², пемфигус², утяжеление течения

псориаза², псориазоподобный дерматит², пемфигоидная² или лихеноидная² (лишаевидная) экзантема² или энантема², алопеция².

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: мышечные судороги², миалгия².

Нечасто: артралгия^{1,2}, судороги мышц¹, миалгия¹, боль в спине¹, артроз¹.

Редко: миастения¹.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: учащенное мочеиспускание¹, болезненное мочеиспускание¹, никтурия¹, импотенция¹, нарушение функции почек², включая развитие острой почечной недостаточности², увеличение выделения количества мочи², усиление ранее существовавшей протеинурии², повышение концентрации мочевины² и креатинина² в крови.

Очень редко — дизурия¹, полиурия¹.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции², снижение либидо², гинекомастия¹.

Частота неизвестна: гинекомастия².

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: боль в груди², чувство усталости².

Нечасто: алопеция¹, извращение вкуса¹, озноб¹, носовое кровотечение¹, повышение температуры тела².

Редко: астения² (слабость).

Очень редко: паросмия¹, ксеродермия¹, «холодный» пот¹, нарушение пигментации кожи¹.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Очень редко: гипергликемия¹.

- ¹- Побочные действия, связанные с приемом амлодипина;
- ²- Побочные действия, связанная с приемом рамиприла.

Сообщения о возможных побочных реакциях

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных 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. Используют 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 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) и ангиотензинамида. 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 НПВС, 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 $\alpha 1$ -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.

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* (ПВ).

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 АД 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, *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, 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 темсиролимуc, сиролимуc и эверолимуc, представляют собой субстраты изофермента CYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента

СУРЗА4. При одновременном применении с ингибиторами mTog 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 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.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

- *С 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, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм]).

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

- С антигипертензивными ЛС (например, диуретиками и другими ЛС, обладающими антигипертензивным действием (нитратами, трициклическими антидепрессантами, обезболивающими средствами, обильным приемом алкоголя, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)

Возможно потенцирование антигипертензивного эффекта.

- С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопротеренолом, добутамином, допамином)

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 рацекадотрилом (ингибитором энкефалиназы, применяемым для лечения острой диареи)*

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.

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).

Хирургия

Рекомендуется отмена ингибиторов АПФ за день до хирургического вмешательства при наличии такой возможности.

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 препарат следует отменить. Следует немедленно начать экстренное лечение. Пациент должен находиться под наблюдением, по меньшей мере, в течение 12-24 часов и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека тонкого кишечника. Данных пациентов беспокоили абдоминальные боли (при наличии или отсутствии тошноты и рвоты).

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 - Гипонатриемия

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 европеидной 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.

Необходимость прекращения лечения

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

Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению 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 2,5 мг+2,5 мг, 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

Наименование и адрес производственной площадки лекарственного препарата

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

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

Наименование, адрес организации, уполномоченной владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя:

ООО «ЭГИС-РУС», Россия

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

Телефон: (495) 363-39-66

Директор по регистрации лекарственных средств

Представительства ЗАО «Фармацевтический завод

ЭГИС» (Венгрия) г. Москва

Творогова Е.В.