Инструкция по применению
Эгипрес Капсулы 5 мг + 10 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Венгрия
Производитель: Эгис
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Амлодипин+Рамиприл
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 5 мг+ 10 мг
Срок годности: 36.0

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.

Действующее вещество

Амлодипин+Рамиприл

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.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Амлодипин После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо абсорбируется, время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TCmax) при пероральном приеме составляет 6-12 ч. Абсолютная биодоступность оставляет 64–80%. Объем распределения (Vd) 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 (T1/2) из плазмы крови составляет около 35–50 ч, что соответствует назначению препарата один раз в сутки. У пациентов с печеночной недостаточностью и тяжелой ХСН T1/2 увеличивается до 56–60 ч. Общий клиренс • 0,43 л/ч/кг. Стабильная равновесная стационарная концентрация (Css) (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 T1/2 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 TCmax и максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) 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 T1/2 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 Cmax 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 T1/2 рамиприлата, составляющим приблизительно 3 ч, затем промежуточная фаза с T1/2 рамиприлата, составляющим приблизительно 15 ч, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и T1/2 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, Css рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом назначении препарата «эффективный» T1/2 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 Vd 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

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

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 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.

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, Тяжёлая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикотероидами (ГКС), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами (опыт клинического применения недостаточен), Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (опыт клинического применения недостаточен), Гемодиализ или гемофильтрация с применением некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности), Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности), Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых - пчел, ос, Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела), Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина ## (АРА ##) у пациентов с диабетической нефропатией. Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

Применение при беременности и кормлении грудью

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.

Побочные действия

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 Нечасто эозинофилия Редко лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения Очень редко тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, лейкопения Частота неизвестна угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия Нарушения со стороны иммунной системы Очень редко ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница Частота неизвестна анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антиядерных антител Нарушения со стороны эндокринной системы Частота неизвестна синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона Нарушения со стороны обмена веществ и питания Часто повышение содержания калия в крови Нечасто увеличение/снижение массы тела анорексия, снижение аппетита Частота неизвестна снижение концентрации натрия в крови Нарушения психики Часто сонливость Нечасто лабильность настроения, нервозность, депрессия, тревога нервозность, тревога, подавленное настроение, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость Редко спутанность сознания Частота неизвестна нарушение концентрации внимания Нарушения со стороны нервной системы Часто ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль головная боль, ощущение «легкости» в голове Нечасто недомогание, обморок, повышенное потоотделение, астения, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, необычные сновидения, мигрень парестезия, головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности) дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности) Редко судороги апатия тремор, нарушения равновесия Очень редко атаксия, амнезия, зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома, паросмия Частота неизвестна ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушения психомоторных реакций, паросмия (нарушение восприятия запахов) Нарушения со стороны органа зрения Нечасто нарушения зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах. нарушения зрения, включая нечеткость зрительного восприятия, Редко конъюнктивит Нарушения со стороны органа слуха и равновесия Нечасто «звон» в ушах Редко нарушения слуха, «звон» в ушах Нарушения со стороны

сердца Часто ощущение сердцебиения Нечасто ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркт миокарда (ИМ), тахикардия, аритмия (появление или усиление), ощущение сердцебиения Редко развитие или усугубление СН Очень редко нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляция предсердий), ИМ, боль в грудной клетке Нарушения со стороны сосудов Часто периферические отеки (лодыжек и стоп) чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния Нечасто чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит приливы крови к коже лица, периферические отеки Редко возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит Частота неизвестна синдром Рейно Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Часто сухой кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка Нечасто одышка, ринит бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа Очень редко кашель Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Часто боль в брюшной полости, тошнота тошнота, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, рвота Нечасто рвота, изменения режима дефекации (включая запор, метеоризм), диспепсия, диарея, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда изменения режима дефекации (включая запор), сухость слизистой оболочки полости рта, панкреатит, в том числе, с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротический отек, боль в животе, гастрит Редко гиперплазия десен, повышение аппетита глоссит Очень редко гастрит, панкреатит Частота неизвестна афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта)

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

Взаимодействие с другими препаратами

Амлодипин Амлодипин может безопасно применяться для терапии АГ вместе с тиазидными диуретиками, #-адреноблокаторами, #-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, #-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, #-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с #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 (Cmin) 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, 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 Rapamicin): ингибиторы mTOR, такие как темсиролимус, сиролимус и эверолимус, представляют собой субстраты изофермента CYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию. Рамиприл Клинические исследования показали, что двойная блокада РААС при комбинации ингибиторов АПФ, АРА ## 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 ## Одновременное применение рамиприла с АРА ## 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, содержащими ко-тримоксазол [комбинированное антибактериальное средство, содержащие сульфаметоксазол и триметоприм]). Возможно развитие гиперкалемии (при одновременном применении требуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови). - С гипотензивными ЛС (например, диуретиками и другими ЛС, обладающими гипотензивным действием (нитратами, трициклическими антидепрессантами, снотворными, наркотическими, обезболивающими средствами, этанолом, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин) Возможно потенцирование гипотензивного эффекта. - С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), 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 развиться через несколько дней или месяцев лечения. - С ингибиторами дипептидилпептидазы #V типа (ДПП-#V) (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. Амлодиин 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 ###-#V 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 ## или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая ОПН). Двойная блокада РААС с использованием ингибиторов АПФ, АРА ## 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 ## 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 отёка у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл. Риск развития ангионевротического отека повышается у пациентов, совместно получающих лечение препаратами ингибиторами mTOR, (темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптином или рацекадотрилом. При возникновении ангионевротического отека (отечности в области лица, или языка, либо нарушения глотания или дыхания) препарат следует немедленно отменить. Ангионевротический отек может угрожать жизни, поэтому следует немедленно начать экстренное лечение (адреналин, глюкокортикоиды, антагонисты Н1 и Н2 рецепторов, в случае недостаточности – ингибиторы С1-эстеразы). Пациент должен быть госпитализирован и находиться под наблюдением, по меньшей мере, в течение 12-24 часов и может быть выписан только после полного купирования симптомов. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдалась случаи ангионевротического отека тонкого кишечника. Данных пациентов беспокоили абдоминальные боли (при наличии или отсутствии тошноты и рвоты). В некоторых случаях наблюдался и ангионевротический отек лица. Анафилактические реакции при десенсибилизации Вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций к ядам насекомых и прочим аллергенам повышается при ингибировании АПФ. Временная отмена Эгипреса® должна рассматриваться до развития десенсибилизации. 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 заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) и у всех пациентов, получающих также лечение другими препаратами, которые могут вызывать изменения картины крови. Этнические различия Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у пациентов европеиодной расы. Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может быть менее эффективен в понижении АД у пациентов негроидной расы, страдающих гипертензией, возможно из-за превалирования у таких пациентов гипертензии с низкими уровнями ренина. Кашель В ходе лечения ингибиторами АПФ сообщались случаи кашля. Характерной особенностью кашля является его сухость и стойкость, а также исчезновение его проявлений после прекращения терапии. Кашель, вызываемый ингибиторами АПФ, должен рассматриваться в дифференциальной диагностике кашля. Нарушение функции печени Применение ингибиторов АПФ в редких случаях сопровождалось развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита, и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен. Пациенты после трансплантации почек Опыт применения препарата у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки недостаточен. 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 5мг/10 мг входит краситель красный очаровательный (Е129), а в состав капсул 10 мг/5 мг и 10 мг/10 мг – краситель азорубин (Е122). Эти красители могут вызвать аллергические реакции. Необходимость прекращения лечения В случае необходимости прекращения лечения дозу препарата Эгипрес® следует уменьшать постепенно.

Условия хранения

В сухом месте