

9044 - 2020

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
Пирамил® Экстра**

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

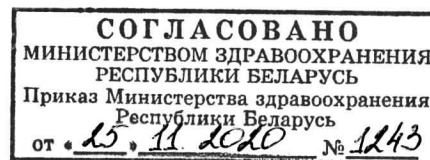
ПИРАМИЛ® Экстра

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Рамиприл+амлодипин/Ramipril + amlodipine

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы



ОПИСАНИЕ

Пирамил® Экстра 5 мг/5 мг: капсулы с непрозрачной розовой крышечкой и непрозрачным корпусом белого цвета.

Пирамил® Экстра 10 мг/5 мг: капсулы с непрозрачной темно-розовой крышечкой и непрозрачным корпусом белого цвета.

Пирамил® Экстра 5 мг/10 мг: капсулы с непрозрачной красно-коричневой крышечкой и непрозрачным корпусом белого цвета.

Пирамил® Экстра 10 мг/10 мг: капсулы с непрозрачной коричневой крышечкой и непрозрачным корпусом белого цвета.

СОСТАВ

Действующие вещества: рамиприл и амлодипин.

Пирамил® Экстра 5 мг/5 мг: одна капсула содержит 5 мг рамиприла и 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата).

Пирамил® Экстра 10 мг/5 мг: одна капсула содержит 10 мг рамиприла и 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата).

Пирамил® Экстра 5 мг/10 мг: одна капсула содержит 5 мг рамиприла и 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата).

Пирамил® Экстра 10 мг/10 мг: одна капсула содержит 10 мг рамиприла и 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата).

Вспомогательные вещества

Содержимое капсулы: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат безводный, крахмал кукурузный прежелатинизированный, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия стеарилфумарат.

Оболочка капсулы:

Пирамил® Экстра 10 мг/10 мг: железа оксид желтый (E172), железа оксид черный (E172), железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), желатин.

Пирамил® Экстра 5 мг/5 мг, Пирамил® Экстра 10 мг/5 мг, Пирамил® Экстра 5 мг/10 мг: железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), желатин.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ в комбинации с другими средствами. Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Код АТХ: C09BB07.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Рамиприл

Рамиприлат – активный метаболит пролекарства рамиприла – ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), кининаза II). В плазме крови и тканях данный фермент катализирует превращение ангиотензина I в активное сосудосуживающее вещество ангиотензин II и разрушение активного вазодилатора брадикинина. Снижение образования ангиотензина II и угнетение разрушения брадикинина приводит к вазодилатации. Поскольку ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона, рамиприлат вызывает ее снижение. В среднем, ответ на монотерапию ингибитором АПФ (иАПФ) был ниже у чернокожих пациентов (афро-карибского происхождения) с артериальной гипертензией (популяция пациентов с артериальной гипертензией с низким уровнем ренина).

Рамиприл выражено снижает периферическое сопротивление сосудов, не вызывая клинически значимого изменения скорости почечного кровотока или скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с артериальной гипертензией он снижает артериальное давление (АД) в положении лежа и стоя, без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений. Антигипертензивное действие разовой дозы становится заметным через 1–2 часа после приема препарата внутрь, достигает пикового значения через 3–6 часов и сохраняется на протяжении 24 часов. При продолжительной терапии рамиприлом в большинстве случаев максимальное антигипертензивное действие отмечается через 3–4 недели. Антигипертензивный эффект сохранялся при длительной терапии на протяжении 2 лет. Резкое прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного рикошетного повышения АД.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Примечание: Министрство здравоохранения

Амлодипин

Амлодипин относится к группе дигидропиридинов и является ингибитором входящего потока ионов кальция (блокатором медленных кальциевых каналов, или антагонистом ионов кальция) в клетки сердца и гладкомышечные клетки сосудов.

Антигипертензивное действие амлодипина является результатом прямого расслабляющего влияния на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм, посредством которого амлодипин купирует приступ стенокардии, окончательно и полностью не установлен, но известно, что амлодипин снижает общую ишемическую нагрузку за счет следующих двух механизмов:

- 1) расширение периферических артериол и таким образом снижение общего периферического сопротивления (постнагрузки), которое преодолевает сердце во время работы. Данная разгрузка сердца снижает энергетические затраты миокарда и его потребность в кислороде;
- 2) расширение крупных коронарных артерий и артериол как в нормальных, так и в ишемизированных отделах, в результате которого у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) повышается доставка кислорода к миокарду.

У пациентов с артериальной гипертензией однократный прием препарата в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления как в положении лежа на спине, так и в положении стоя в течение суток. Ввиду медленного наступления эффекта развитие резкой артериальной гипотензии при применении амлодипина маловероятно.

Амлодипин не вызывает каких-либо нежелательных метаболических эффектов или изменения уровней липидов плазмы, поэтому может быть рекомендован пациентам с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Фармакокинетика

Рамиприл

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: пиковые концентрации рамиприла в плазме крови достигаются в течение одного часа. Биодоступность рамиприлата (единственного активного метаболита рамиприла) после

9044 - 2020

перорального приема 2,5 мг и 5 мг рамиприла – 45 %. Пиковые плазменные концентрации рамиприлата достигаются через 2-4 часа после приема рамиприла, а его равновесные плазменные концентрации при приеме стандартных доз рамиприла один раз в сутки – примерно на четвертые сутки терапии.

С белками сыворотки крови связывается около 73 % рамиприла и около 56 % рамиприлата.

Рамиприл практически полностью метаболизируется до рамиприлата и дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата. Метаболиты выводятся главным образом через почки. Плазменные концентрации рамиприлата снижаются многофазно. В виду сильного насыщаемого связывания с АПФ и медленной диссоциации из связи с данным ферментом, рамиприлат характеризуется длительной терминальной фазой выведения при очень низких плазменных концентрациях. После многократного приема рамиприла в дозах по 5-10 мг один раз в сутки эффективный период полувыведения рамиприлата составлял 13-17 ч и удлинялся при приеме в меньших дозах (от 1,25 до 2,5 мг). Это различие связано с насыщаемой способностью фермента связывать рамиприлат.

У пациентов с нарушением функции почек выведение рамиприлата почками снижается, и почечный клиренс рамиприлата пропорционально связан с клиренсом креатинина. Это приводит к повышенным плазменным концентрациям рамиприлата, которые снижаются медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприлата до рамиприлата замедляется, что обусловлено снижением активности печеночных эстераз. Плазменные уровни рамиприла у таких пациентов возрастают, однако пиковые концентрации рамиприлата не отличаются от концентраций, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени.

Кормление грудью. После однократного перорального приема рамиприла его концентрация в грудном молоке не достигает определяемого уровня, но эффект от приема многократных доз неизвестен.

Дети и подростки. Доза 0,05 мг/кг у детей обеспечивает уровни экспозиции, сравнимые с таковыми у взрослых после приема рамиприла в дозе 5 мг. Доза 0,2 мг/кг у детей обеспечивает более высокие уровни экспозиции, чем максимальная рекомендуемая доза 10 мг в сутки у взрослых.

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах хорошо всасывается, обеспечивая достижение пиковых уровней в крови в течение 6-12 часов после приема. Абсолютная биодоступность – от 64 до 80 %. Объем распределения – примерно 21 л/кг. Приблизительно 97,5 % циркулирующего амлодипина находится в связанном с белками плазмы состоянии. Конечный период полувыведения из плазмы – приблизительно 35-50 ч (при приеме один раз в сутки). Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, при этом 10 % исходного вещества и 60 % метаболитов выделяются с мочой.

Пациенты с нарушением функции печени. Имеется очень мало клинических данных о применении амлодипина у данных пациентов. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к удлинению периода полувыведения и увеличению AUC примерно на 40-60 %.

Пожилые пациенты. Время, необходимое для достижения пиковых концентраций амлодипина в плазме крови, одинаково у пожилых и более молодых пациентов. Клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению с соответствующим повышением «площади под кривой» (AUC) и периода полувыведения у пожилых пациентов. Наблюдаемые увеличения значений AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали прогнозируемому для изучаемой возрастной группы пациентов.

Дети и подростки. У пациентов наблюдали значительную вариабельность экспозиции. Данные о применении у детей в возрасте до 6 лет ограничены.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия у взрослых (для замещения принимаемых по отдельности рамиприла и амлодипина в тех же дозах у пациентов с адекватным контролем артериального давления).

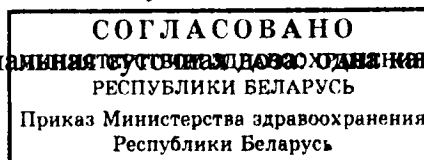
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Дозы

Пирамил® Экстра не следует применять для стартовой терапии артериальной гипертензии. Дозы каждого компонента должны быть подобраны индивидуально в соответствии с профилем пациента и уровнем достигнутого контроля артериального давления.

При необходимости изменения дозы режим дозирования подбирают индивидуально по каждому компоненту препарата отдельно – рамиприлу и амлодипину, и только после определения нужных доз прием отдельных компонентов допускается заменить на прием препарата Пирамил® Экстра.

Рекомендуемая доза: одна капсула в сутки. Максимальная суточная доза одна капсула 10 мг/10 мг.



Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек: оптимальную начальную и поддерживающую дозу определяют индивидуально, титруя дозу каждого компонента препарата (амлодипина и рамиприла) по отдельности.

Рамиприл частично выводится в процессе диализа, поэтому препарат следует принимать через несколько часов после проведения гемодиализа.

Амлодипин не выводится путем диализа. Пациентам, находящимся на диализе, его назначают с особой осторожностью.

Во время лечения Пирамил® Экстра следует контролировать функцию почек и уровень калия в крови. При ухудшении функции почек Пирамил® Экстра следует отменить и заменить его приемом адекватно подобранных доз компонентов по отдельности.

Пациенты с нарушением функции печени: максимальная суточная доза рамиприла составляет 2,5 мг. Лекарственное средство Пирамил® Экстра у пациентов с нарушениями функции печени неприменимо.

Пожилые пациенты: лечение рекомендуется начинать с более низких начальных доз с их последующим осторожным повышением.

Дети и подростки: безопасность и эффективность Пирамил® Экстра у детей не установлена, поэтому для данной группы пациентов применение препарата не рекомендуется. Предоставить рекомендации по дозированию не представляется возможным.

Способ применения

Для приема внутрь. Принимать в одно и то же время суток независимо от приема пищи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к рамиприлу, амлодипину, другим иАПФ, производным дигидропиридина или любым другим вспомогательным веществам препарата.

Противопоказания, относящиеся к рамиприлу:

- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или вызванный приемом иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II);
- экстракорпоральная терапия, где происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями;

- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной функционирующей почки;
- беременность;
- состояния, сопровождающиеся артериальной гипотензией или нестабильностью гемодинамики;
- совместное применение с комбинацией сакубитрил/валсартан. Прием комбинации рамиприл/амлодипин допустим не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана;
- одновременное применение иАПФ или блокаторов рецепторов АП II с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Противопоказания, относящиеся к амлодипину:

- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок (включая кардиогенный);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (напр., выраженный аортальный стеноз);
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильностью гемодинамики.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь № 100/2019 от 11.02.2019 г.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов, получающих сопутствующую терапию диуретиками, в силу возможного дефицита жидкости и (или) электролитов в организме и контролировать функцию почек и уровень калия в крови.

Информация относительно рамиприла

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Комбинация Пирамил® Экстра и алискирена не рекомендуется из-за повышенного риска гипотензии, гиперкалиемии и изменений почечной функции. Использование Пирамил® Экстра в комбинации с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с повышенным риском развития артериальной гипотензии

Пациенты с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

У пациентов с выраженной активацией РААС повышен риск острого чрезмерного падения артериального давления и ухудшения функции почек в результате ингибирования АПФ, особенно при первом назначении иАПФ (или сопутствующего диуретика) или повышении дозы.

Выраженная активация РААС, требующая контроля со стороны медперсонала, в том числе мониторинга артериального давления, ожидается у следующих категорий лиц:

- пациенты с тяжелой артериальной гипертензией;
- пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- пациенты с гемодинамически значимыми нарушениями притока или оттока крови из левого желудочка (напр., стенозом аортального или митрального клапана);
- пациенты с односторонним стенозом почечной артерии и функционирующей второй почкой;
- пациенты, у которых имеется или может развиваться дефицит жидкости и (или) электролитов (включая пациентов, принимающих диуретики);
- пациенты с циррозом печени и (или) асцитом;
- пациенты, подвергающиеся сложному хирургическому вмешательству или анестезии препаратами, вызывающими гипотензию.

9044 - 2020

Пациенты с транзиторной (преходящей) или постоянной сердечной недостаточностью после перенесенного ИМ. Пациенты с риском развития кардиальной или церебральной ишемии, или в случаях острой гипотензии.

До начала лечения рекомендуется проведение коррекции состояний обезвоживания, гиповолемии или дефицита электролитов (однако, у пациентов с сердечной недостаточностью должны быть тщательно взвешены все плюсы и минусы таких мероприятий, с учётом риска объемной перегрузки).

На начальном этапе лечения требуется организация специального медицинского наблюдения.

Пожилые пациенты

Исходные дозы рамиприла должны быть ниже, с их последующим осторожным повышением, из-за большей вероятности нежелательных эффектов. Назначение амлодипин / рамиприла не рекомендуется у очень старых и немощных пациентов.

Хирургическое вмешательство

По возможности рекомендуется отменить иАПФ за сутки до хирургического вмешательства.

Контроль функции почек

Функцию почек следует оценивать до и во время лечения и корректировать дозу препарата, особенно на первых неделях терапии. Особенно тщательный контроль необходим у пациентов с нарушением функции почек. Существует риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почки.

У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин) следует избегать применения иАПФ, включая рамиприл, или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в комбинации с алискиреном.

Ангioneвротический отек

У пациентов, получавших лечение иАПФ, включая рамиприл, наблюдались случаи ангионевротического отека, в том числе ангионевротического отека кишечника. При развитии ангионевротического отека рамиприл отменяют и оказывают неотложную помощь. Пациент должен находиться под наблюдением не менее 12-24 часов, а выписка допускается только после полного разрешения симптомов. У пациентов с ангионевротическим отеком кишечника отмечалась боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них).

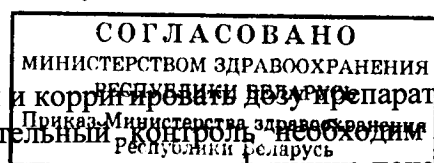
Одновременное применение с рацекадотрилом, mTOR-ингибиторами или вилдаглиптином

Совместный прием иАПФ и рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина, может приводить к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания). Следует проявлять осторожность при назначении пациентам, уже принимающим иАПФ, рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина. (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременное применение иАПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан

Совместный прием иАПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказан из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрил/валсартаном допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы рамиприла. Лечение рамиприлом допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрил/валсартана.

Совместный прием иАПФ с другими ингибиторами неприлизина (NEP), (например, с рацекадотрилом) также может приводить к повышенному риску развития ангионевротического отека. Поэтому для пациентов, принимающих рамиприл, перед началом лечения ингибиторами NEP (например, рацекадотрилом), необходимо провести тщательную оценку отношения риск-польза.



Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

9044 - 2020

В условиях ингибирования АПФ возрастает вероятность развития и степень тяжести анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены. Перед проведением десенсибилизации следует рассмотреть возможность временной отмены рамиприла.

Гиперкалиемия

иАПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек проявление данного эффекта обычно незначительно. Однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих калийсодержащие добавки (включая заменители соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм или ко-тримоксазол (также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, может наблюдаться гиперкалиемия. При необходимости одновременного применения иАПФ с калийсберегающими диуретиками или блокаторами рецепторов ангиотензина рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функционального состояния почек.

Гипонатриемия

У некоторых пациентов, принимающих рамиприл, наблюдается синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) с последующей гипонатриемией. Рекомендуется регулярный контроль уровня натрия в сыворотке крови у этих пациентов и пациентов с повышенным риском развития гипонатриемии.

СОГЛАСОВАНО
наблюдается синдром неадекватной
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
с последующей гипонатриемией.
Приведены в сыворотке крови у некоторых
Республики Беларусь

Нейтропения/агранулоцитоз

В редких случаях наблюдались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия, также сообщали об угнетении функции костного мозга. Рекомендуется контролировать уровень лейкоцитов в периферической крови с целью выявления возможной лейкопении. Более частый контроль рекомендуется в начале лечения, у пациентов с нарушением функции почек, коллагенозами (напр., красной волчанкой или склеродермией) и у пациентов, получающих другие лекарственные средства, способные вызывать изменения картины крови.

Этническая принадлежность

У чернокожих пациентов иАПФ чаще вызывают ангионевротический отек. Рамиприл может быть менее эффективен в снижении артериального давления у чернокожих пациентов, что, вероятно, связано с распространенностью артериальной гипертензии с низким уровнем ренина в этой популяции пациентов.

Кашель

Возможен непродуктивный, стойкий кашель, который проходит самостоятельно после прекращения приема препарата. Кашель, вызванный иАПФ, следует рассматривать в контексте дифференциальной диагностики кашля.

Информация относительно амлодипина

Безопасность и эффективность применения амлодипина во время гипертонического криза не установлена.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Лечение пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, следует проводить с осторожностью из-за возможности развития отека легких. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они способны впоследствии повышать риск сердечно-сосудистых событий и смертности.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатель AUC увеличиваются. Рекомендуемые дозы к настоящему времени не установлены. В связи с этим терапию амлодипином следует начинать с более низких доз

терапевтического диапазона, соблюдая осторожность как на начальном этапе лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может потребоваться медленное титрование дозы и тщательный контроль состояния пациента.

Пожилые пациенты

Обычные дозы амлодипина можно назначать пожилым пациентам, однако дозу следует увеличивать с осторожностью (см. «Дозы и способ применения»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У данной категории пациентов амлодипин можно применять в нормальных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится путем диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Информация относительно рамиприла

Двойная блокада РААС при применении иАПФ, БРА и алискирена

Совместное применение иАПФ, включая рамиприл, с другими препаратами, воздействующими на РААС, связано с повышенной частотой развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек в сравнении с монотерапией. Пациентам, получающим рамиприл и другие препараты, воздействующие на РААС, рекомендуется контроль артериального давления, функции почек и содержания электролитов в крови (см. «Меры предосторожности»).

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин) следует избегать применения иАПФ, включая рамиприл, или БРА с алискиреном (см. «Меры предосторожности»).

Одновременное применение иАПФ, включая рамиприл, или БРА с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (см. «Противопоказания»).

Противопоказанные комбинации

Из-за высокого риска развития анафилактоидных реакций противопоказана экстракорпоральная терапия, где происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такая как диализ или гемофильтрация с определенными высокопоточными мембранами (напр., полиакрилонитриловыми мембранами) и аферез липопротеинов низкой плотности с сульфатом декстрана. При необходимости такой терапии следует рассмотреть применение другого типа диализных мембран или другого класса антигипертензивных препаратов.

Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Совместный прием иАПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказан, т.к. при этом повышается риск развития ангионевротического отека.

Необходима осторожность при применении

Антигипертензивные препараты (напр., диуретики) и другие вещества, способные снизить артериальное давление (напр., нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, острое алкогольное опьянение, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): следует ожидать потенцирования риска артериальной гипотензии.

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (напр., изопротеренол, добутамин, допамин, эфедрин), способные уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла: рекомендуется контроль артериального давления.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, способные повлиять на клеточный состав крови: повышенная вероятность гематологических реакций.

Соли лития: иАПФ могут замедлять выведение солей лития, повышая их токсичность. Следует контролировать уровни лития.

Противодиабетические препараты, включая инсулин: могут возникать гипогликемические реакции. Рекомендуется контроль уровня глюкозы в крови.

9044 - 2020

Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота: ожидается снижение антигипертензивного эффекта рамиприла. Кроме того, одновременный прием иАПФ и НПВП может усугубить риск ухудшения функции почек и повысить уровень калия в крови.

Калийсберегающие диуретики, добавки калия, калийсодержащие заменители соли: несмотря на то, что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих рамиприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Совместный прием иАПФ с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном или амилоридом), добавками калия и калийсодержащими заменителями соли может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови. Также следует соблюдать осторожность при одновременном назначении рамиприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому комбинация рамиприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если показано совместное применение, препараты должны использоваться с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке.

Рацекадотрил, ингибиторы mTOR и вилдаглиптин: совместный прием иАПФ и рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, everolimus, temsirolimus) и вилдаглиптина, может приводить к повышенному риску развития ангионевротического отека.

Ингибиторы неприлизина (NEP): совместный прием рамиприла с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказан, т.к. совместный прием иАПФ с ингибиторами NEP может повышать риск развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы рамиприла. Лечение рамиприлом допустимо начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

Совместный прием рамиприла с другими ингибиторами NEP, (например, с рацекадотрилом) также может приводить к повышенному риску развития ангионевротического отека.

Циклоспорин: совместный прием иАПФ и циклоспорина может приводить к гиперкалиемии. Рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Гепарин: совместный прием иАПФ и гепарина может приводить к гиперкалиемии. Рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Информация относительно амлодипина

Ингибиторы CYP3A4. Одновременный прием амлодипина с выраженными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеаз, азольными противогрибковыми препаратами, такими макролидами, как эритромицин или кларитромицин, а также верапамилем или дилтиаземом) может привести к значительному повышению экспозиции амлодипина. Клинические проявления таких фармакокинетических колебаний могут быть более выраженными у пожилых лиц. В связи с этим может потребоваться клинический контроль состояния пациента и коррекция дозы препарата.

Кларитромицин: повышенный риск развития гипотензии при совместном приеме кларитромицина с амлодипином. Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Индукторы CYP3A4: при совместном приеме с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может изменяться. Поэтому следует контролировать артериальное давление и регулировать дозу как во время, так и после сопутствующего лечения, особенно сильными индукторами CYP3A4 (такими как, рифампицин, препараты зверобоя продырявленного).

Употребление *грейпфрута* или *грейпфрутового сока* в пищу на фоне терапии амлодипином не рекомендуется, поскольку может возрастать биодоступность препарата с соответствующим увеличением гипотензивного эффекта.

Дантролен (инфузии). У животных после одновременного введения верапамила и внутривенного дантролена наблюдали фатальную фибрилляцию желудочков и сердечно-сосудистую недостаточность в сочетании с гиперкалиемией. В связи с риском гиперкалиемии рекомендуется избегать назначения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, предрасположенным к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства.

Гипотензивный эффект амлодипина усиливает гипотензивный эффект других антигипертензивных лекарственных средств.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Симвастатин. Одновременный прием нескольких доз амлодипина по 10 мг с симвастатином в дозе 80 мг вызывал увеличение экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с таковой при монотерапии симвастатином. Пациентам, принимающим амлодипин, суточную дозу симвастатина следует ограничить до 20 мг.

Такролимус. Существует риск увеличения уровня такролимуса в крови при совместном приеме амлодипина. Для того, чтобы избежать токсичности со стороны такролимуса, введение амлодипина у пациентов, получающих лечение такролимусом, требует мониторинга уровня последнего в крови и коррекции дозы такролимуса, когда это необходимо.

Циклоспорин. Исследования взаимодействия циклоспорина с амлодипином у здоровых добровольцев или иных групп пациентов не проводились, за исключением пациентов с трансплантацией почек, у которых наблюдалось различное увеличение концентрации циклоспорина (в среднем 0% - 40%). Следует контролировать уровень циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почки, и при необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.

Ингибиторы mTOR. Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При совместном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может усиливать действие ингибиторов mTOR.

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

Беременность

Рамиприл противопоказан при беременности.

Применение иАПФ беременными женщинами может вызвать патологические состояния и смерть плода или новорожденного (в первом триместре беременности: повышение риска развития врожденных дефектов; во втором и третьем триместре: артериальная гипотензия, гипоплазия черепа новорожденного, анурия, обратимая или необратимая почечная недостаточность, смерть, олигогидрамнион, который может сопровождаться контрактурами конечностей у плода, деформациями костей лицевого черепа и гипоплазией легких; замедление внутриутробного развития, преждевременные роды и незаращение Боталлова протока).

При выявлении беременности иАПФ как можно скорее отменяют и регулярно контролируют развитие плода. Женщинам, планирующим беременность, не следует принимать иАПФ (включая рамиприл). Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о возможном риске, иАПФ могут назначаться только после детального разъяснения и тщательной оценки индивидуального риска и пользы.

Амлодипин: безопасность применения амлодипина у беременных женщин не установлена.

Применять во время беременности рекомендуется, только если более безопасные альтернативы отсутствуют и когда заболевание связано с большим риском для матери и плода.

Кормление грудью

Прием рамиприла в период кормления грудью не рекомендуется, предпочтение следует отдать другим антигипертензивным лекарственным средствам с установленным профилем безопасности при применении в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

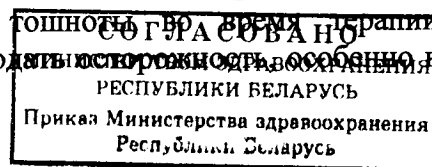
Выделение амлодипина в грудное молоко до конца не изучено. Решение о продолжении или прекращении грудного вскармливания либо о продолжении или прекращении терапии амлодипином следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы от лечения амлодипином для матери.

Фертильность

Амлодипин. Блокаторы кальциевых каналов могут вызывать обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов. Данных о потенциальном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТЕ С МЕХАНИЗМАМИ

Пирамил Экстра может оказывать слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и сложными механизмами. При появлении головокружения, головной боли, утомляемости или тошноты во время терапии амлодипином, может нарушиться реакция. Следует соблюдать осторожность, особенно в начале терапии.



ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Информация относительно рамиприла

Наиболее частые побочные эффекты во время терапии рамиприлом: гиперкалиемия, головная боль, головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, кашель (непродуктивный), бронхит, синусит, одышка, воспаление в желудочно-кишечном тракте, расстройство пищеварения, боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, кожная сыпь, в частности макуло-папулезная, мышечные судороги, миалгия, боль в грудной клетке, утомляемость. Серьезные побочные эффекты включают агранулоцитоз, панцитопению, гемолитическую анемию, инфаркт миокарда, ангионевротический отек, васкулит, бронхоспазм, острый панкреатит, печеночную недостаточность, острую почечную недостаточность, гепатит, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритему.

Информация относительно амлодипина

Наиболее частые побочные эффекты во время терапии амлодипином: сонливость, головокружение, головная боль, сильное сердцебиение, приливы, боль в животе, тошнота, отек голеней, отек и утомляемость. Серьезные побочные эффекты включают лейкопению, тромбоцитопению, инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, желудочковую тахикардию, васкулит, острый панкреатит, гепатит, ангионевротический отек, мультиформную эритему, эксфолиативный дерматит и синдром Стивенса-Джонсона.

Частота возникающих нежелательных явлений определяется следующим образом:

очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), очень редкие ($< 1/10\ 000$), частота не установлена (невозможно установить на основании имеющихся данных).

Во время монотерапии рамиприлом и амлодипином наблюдались следующие нежелательные реакции на лекарственный препарат.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

9044 - 2020

Рамиприл Нечастые: эозинофилия; редкие: снижение числа лейкоцитов (включая нейтропению и агранулоцитоз), снижение числа эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение числа тромбоцитов; частота не установлена: недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.

Амлодипин Очень редкие: лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Рамиприл Частота не установлена: анафилактические или анафилктоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.

Амлодипин Очень редкие: аллергические реакции.

Эндокринные нарушения

Рамиприл Частота не установлена: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)

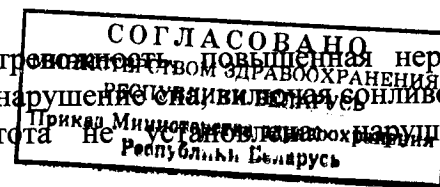
Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Рамиприл Частые: повышение уровня калия в крови; нечастые: анорексия, снижение аппетита; частота не установлена: снижение уровня натрия в крови.

Амлодипин Очень редкие: гипергликемия.

Психические расстройства

Рамиприл Нечастые: подавленное настроение, тревожность, повышенная нервная возбудимость, беспокойное состояние, нарушение сна, сонливость; редкие: спутанность сознания; частота не установлена: нарушение внимания.



Амлодипин Нечастые: бессонница, изменения настроения (включая тревожность), депрессия; редкие: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Рамиприл Частые: головная боль, головокружение; нечастые: вестибулярное головокружение, парестезия, агевзия, дисгевзия; редкие: тремор, нарушение равновесия; частота не установлена: ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных навыков, ощущение жжения, извращение обоняния.

Амлодипин Частые: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нечастые: тремор, дисгевзия, синкопальные состояния, гипестезия, парестезия; очень редкие: гипертонус, периферическая нейропатия; частота не установлена: экстрапирамидные расстройства.

Нарушения со стороны органа зрения

Рамиприл Нечастые: нарушение зрения, включая нечеткость зрения; редкие: конъюнктивит.

Амлодипин Частые: нарушение зрения, (включая двоение в глазах).

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Рамиприл Редкие: нарушение слуха, шум в ушах.

Амлодипин Нечастые: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Рамиприл Нечастые: ишемия миокарда, включая стенокардию напряжения или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, сильное сердцебиение, периферические отеки.

Амлодипин Частые: сильное сердцебиение; нечастые: аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий); очень редкие: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

9044 - 2020

Рамиприл Частые: гипотензия, ортостатическое снижение артериального давления, синкопальные состояния; нечастые: приливы; редкие: стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит; частота не установлена: феномен Рейно.

Амлодипин Частые: приливы; нечастые: гипотензия; очень редкие: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Рамиприл Частые: непродуктивный сухой кашель, бронхит, синусит, одышка; нечастые: бронхоспазм, включая ухудшение течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Амлодипин Частые: одышка; нечастые: кашель, ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Рамиприл Частые: воспаление в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечастые: панкреатит (в исключительных случаях сообщалось о летальном исходе при терапии иАПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхних отделах живота (включая гастрит), запор, сухость во рту; редкие: глоссит; частота не установлена: афтозный стоматит.

Амлодипин Частые: боль в животе, тошнота, диспепсия, нарушение ритма опорожнения кишечника (включая диарею и запор); нечастые: рвота, сухость во рту; очень редкие: панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Рамиприл Нечастые: повышение печеночных ферментов и (или) повышение уровня конъюгированного билирубина; редкие: холестатическая желтуха, повреждение клеток печени; частота не установлена: острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход в исключительных случаях).

Амлодипин Очень редкие: гепатит, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов (чаще всего наблюдались на фоне холестаза).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Рамиприл Частые: сыпь, в частности ангионевротический отек (в исключительных случаях обструкция дыхательных путей в результате ангионевротического отека может привести к летальному исходу), зуд, гипергидроз; редкие: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис; очень редкие: реакции фоточувствительности; частота не установлена: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, ухудшение течения псориаза, псориатический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция.

Амлодипин Нечастые: алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, экзантема, крапивница; очень редкие: ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация; частота не установлена: токсический эпидермальный некролиз.

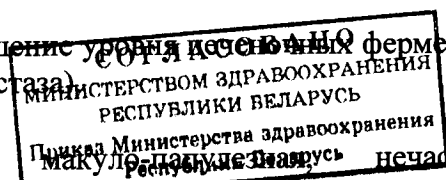
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Рамиприл Частые: мышечные спазмы, миалгия; нечастые: артралгия.

Амлодипин Частые: отек голеностопных суставов, мышечные судороги; нечастые: артралгия, миалгия, боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Рамиприл Нечастые: нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение количества отделяемой мочи, ухудшение уже



9044 - 2020

имеющейся протеинурии, повышение уровня мочевины крови, повышение уровня креатинина крови.

Амлодипин Нечастые: нарушение мочеиспускания, никтурия, повышенная частота мочеиспускания.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Рамиприл Нечастые: преходящая эректильная импотенция, снижение либидо; частота не установлена: гинекомастия.

Амлодипин Нечастые: импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Рамиприл Частые: боль в грудной клетке, повышенная утомляемость; нечастые: лихорадка; редкие: астения.

Амлодипин Очень частые: отеки; частые: повышенная утомляемость, астения; нечастые: боль в грудной клетке, боль, недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Амлодипин Нечастые: увеличение массы тела, уменьшение массы тела.

Информация относительно рамиприла

Пациенты детского возраста

Безопасность применения рамиприла контролировалась в исследовании у 325 детей и подростков в возрасте от 2 до 16 лет в ходе проведения 2-х клинических исследований. В то время как характер и степень тяжести нежелательных явлений схожи с таковыми показателями у взрослых пациентов, частота следующих явлений больше среди детей:

- Тахикардия, заложенность носа и ринит, «часто» (т.е. от $\geq 1 / 100$ до $< 1/10$) у пациентов детского возраста и подростков и «нечасто» (т.е. от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$) у взрослых пациентов.

- Конъюнктивит «часто» (то есть от $\geq 1 / 100$ до $< 1/10$) у пациентов детского возраста и подростков и «редко» (т.е. от $\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$) у взрослых пациентов.

- Тремор и крапивница «нечасто» (т.е. от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$) у пациентов детского возраста и подростков и «редко» (т.е. от $\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$) у взрослых пациентов.

Общий профиль безопасности рамиприла у пациентов педиатрической группы существенно не отличается от профиля безопасности для взрослых пациентов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Рамиприл. Возможные симптомы передозировки: избыточное расширение периферических сосудов (с выраженной гипотензией и шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечная недостаточность. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением; показана симптоматическая поддерживающая терапия. Предлагаемые меры включают в себя первичную детоксикацию (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры по восстановлению гемодинамической стабильности, включая введение альфа-1-адреномиметиков или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат (активный метаболит рамиприла) лишь в незначительной степени удаляется из общего кровотока путем гемодиализа.

Амлодипин. Опыт по преднамеренной передозировке ограничен.

Значительная передозировка может сопровождаться выраженным расширением периферических сосудов и, вероятно, рефлекторной тахикардией. Сообщалось о выраженной и длительной системной гипотензии, вплоть до шока с летальным исходом.

Клинически значимая артериальная гипотензия по причине передозировки амлодипина требует активной поддержки сердечно-сосудистой деятельности, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, подъем конечностей и контроль объема циркулирующей жидкости и диуреза.

В поддержании сосудистого тонуса и артериального давления может помочь сосудосуживающий препарат, за исключением случаев, когда его применение

СОГЛАСОВАНО
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пирамил® Экстра – текст инструкции (одновременно листка-вкладыша)

9044 - 2020

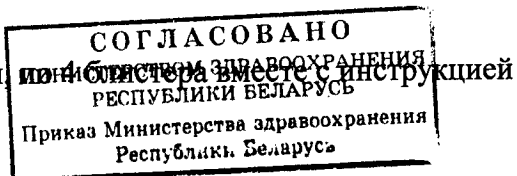
противопоказано. Внутривенное введение глюконата кальция может быть эффективным для нивелирования эффектов блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях дает положительный эффект промывание желудка. Пероральный прием активированного угля в течение двух часов после приема 10 мг амлодипина снижал степень всасывания амлодипина.

Поскольку значительная часть амлодипина связывается с белками крови, его выведение с помощью диализа маловероятно.

УПАКОВКА

7 капсул в блистере из ПА/алюминия/ПВХ/алюминия, по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в упаковке.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты капсул от воздействия света.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Лек Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.