

## **Состав**

*действующее вещество:* амлодипина бесилат, рамиприл;

*1 твердая капсула содержит*

5 мг/5 мг: 6,934 мг амлодипина бесилат эквивалентно 5 мг амлодипина свободного основания и

5 мг рамиприла или

10 мг/10 мг: 13,868 мг амлодипина бесилат эквивалентно 10 мг амлодипина свободного основания и

10 мг рамиприла или

10 мг/5 мг: 13,868 мг амлодипина бесилат эквивалентно 10 мг амлодипина свободного основания и

5 мг рамиприла или

5 мг/10 мг: 6,934 мг амлодипина бесилат эквивалентно 5 мг амлодипина свободного основания и

10 мг рамиприла;

*вспомогательные вещества:*

*содержимое капсулы:* целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат безводный, крахмал кукурузный кукурузный, крахмал кукурузный кукурузный низкой влажности, натрия крахмала (тип А), натрия стеарилфумарат;

оболочка капсулы 10 мг/5 мг 5 мг/5 мг 5 мг/10 мг титана диоксид (E 171), желатин, железа оксид красный (E172)

оболочка капсулы 10 мг/10 мг оксид железа желтый (E 172), железа оксид красный (E172), оксид железа черный (E172), титана диоксид (E 171), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:*

*Капсулы твердые 5 мг/5 мг:* твердые желатиновые капсулы размером №1, колпачок непрозрачного розового цвета, корпус непрозрачного белого цвета, содержимое капсул - белый или почти белый порошок.

*Капсулы твердые 10 мг/10 мг:* твердые желатиновые капсулы размером №1, колпачок непрозрачного коричневого цвета, корпус непрозрачного белого цвета, содержимое капсул - белый или почти белый порошок.

*Капсулы твердые 10 мг/5 мг:* твердые желатиновые капсулы размером №1, колпачок непрозрачного красно-коричневого цвета, корпус непрозрачного белого цвета, содержимое капсул - белый или почти белый порошок.

*Капсулы твердые 5 мг/10 мг:* твердые желатиновые капсулы размером №1, колпачок непрозрачного темно-розового цвета, корпус непрозрачного белого цвета, содержимое капсул - белый или почти белый порошок.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные препараты ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистами кальция. Рамиприл и амлодипин. Код АТХ С09В В07.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия рамиприла*

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, подавляет фермент дипептидилкарбокситепептидазу I (синонимы: АПФ, кининаза II), который катализирует превращение ангиотензина I тканями в активный вазоконстриктор ангиотензин II, а также распад активного вазодилататора брадикинина.

Уменьшение количества ангиотензина II и угнетение распада брадикинина вызывает расширение сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует выброс альдостерона, рамиприлат приводит к уменьшению выброса альдостерона. В среднем реакция на монотерапии ингибиторами АПФ была меньше у пациентов негроидной расы (афро-карибского региона) с гипертензией (как правило, в категории с низким уровнем ренина и гипертензией), чем других рас.

### *Фармакодинамическая влияние*

Применение рамиприла вызывает выраженное снижение периферического артериального сопротивления. Обычно не наблюдается существенных изменений скорости почечного плазмотока и клубочковой фильтрации. У лиц с артериальной гипертензией рамиприл снижает АД как в положении лежа, так и в положении стоя, не увеличивая сердечный ритм.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект начинается через 1-2 часа после приема препарата, достигает максимума через 3-6 часов и продолжается в течение 24 часов.

Максимальное снижение артериального давления обычно регистрируется после 3-4 недель постоянного лечения. Было установлено, что антигипертензивный эффект поддерживается в рамках долгосрочной терапии продолжительностью 2

года.

Резкая отмена рамиприла не влечет к быстрому и чрезмерному реактивному повышению артериального давления.

#### *Механизм действия амлодипина*

Амлодипин ингибирует трансмембранный приток ионов кальция к гладкой мускулатуре сердца и сосудов (медленный блокатор канала или антагонист кальция).

Механизм антигипертензивного действия препарата обусловлен расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов.

Точный механизм действия амлодипина при стенокардии не установлен, но известно, что средство уменьшает ишемию миокарда двумя путями:

- 1) Амлодипин расширяет периферические артериолы и в результате работы сердца снижает общее периферическое сопротивление. Поскольку частота сердечных сокращений практически не изменяется, то уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребности миокарда в кислороде.
- 2) Путем расширения главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда он улучшает поступление кислорода. Благодаря этому механизму он увеличивает доставку кислорода к миокарду даже в случае спазма коронарных артерий (стенокардии Принцметала или вариантной стенокардии).

#### *Фармакологические свойства*

У пациентов с артериальной гипертензией дозирование один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении всего 24-часового интервала как в положении лежа на спине, так и в положении стоя. Через медленное начало действия острая артериальная гипотензия не является особенностью применения препарата.

У пациентов со стенокардией дозы один раз в сутки увеличивает общее время физической нагрузки, время до возникновения стенокардии и время к значительному снижению сегмента ST, а также уменьшает как частоту приступов стенокардии, так и необходимость применения глицерина тринитрат.

Препарат не связан с какими-либо неблагоприятными метаболическими эффектами: он не имел никакого влияния на уровень липидов в плазме, уровень сахара в крови и уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Препарат приемлемый для применения пациентам с астмой.

#### **Фармакокинетика**

## Рамиприл

### *Абсорбция*

Рамиприл быстро абсорбируется после перорального применения: максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 ч. На основании данных о выведении с мочой, степень поглощения составляет не менее 56%; прием пищи не влияет на всасывание амлодипина. Биодоступность активного метаболита рамиприлата, после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет 45%.

Максимальные концентрации в плазме рамиприлата, единого активного метаболита рамиприла, достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. Концентрации рамиприлата в плазме крови в состоянии покоя после применения обычных доз рамиприла один раз в сутки достигаются примерно на 4-й день лечения.

### *Распределение*

Связывание рамиприла с белками плазмы крови составляет приблизительно 73%, а рамиприлата - примерно 56%.

### *Метаболизм*

Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата и в эфир дикетопиперазин, кислоты дикетопиперазин, глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

### *Вывод*

Метаболиты выводятся преимущественно почками.

Концентрации рамиприлата в плазме снижаются в несколько фаз. Благодаря сильному связыванию с АПФ и медленному отсоединению от фермента рамиприлат характеризуется продленной терминальной фазе выведения при очень низких концентрациях в плазме.

После приема рамиприла один раз в сутки эффективный период полувыведения рамиприлата составлял 13-17 ч для доз 5-10 мг и дольше - для доз 1,25-2,5 мг. Эта разница связана со способностью фермента связывать рамиприлат в насыщаемая образом.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Почечная экскреция рамиприлата снижается у пациентов с нарушенной функцией почек, а вывод рамиприлата почками пропорционально клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с нарушениями функции печени метаболизм рамиприла в рамиприлат замедлялся через уменьшенную активность печеночных эстераз. Уровни рамиприла в плазме крови у этих пациентов были увеличены. Максимальная концентрация рамиприлата в этих пациентов, однако, не отличается от таковой, которая наблюдалась у пациентов с нормальной функцией печени.

### *Амлодипин*

#### *Абсорбция*

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется. Максимальные уровни в крови достигается через 6-12 часов после приема. Биодоступность не зависит от приема пищи. Биодоступность составляет 64 - 80%.

#### *Распределение*

Объем распределения препарата составляет около 20 л/кг. Концентрации в плазме крови в состоянии покоя (5-15 нг/мл) достигается через 7-8 дней последовательного применения один раз в сутки. Исследования *in vitro* показали, что 93-98% амлодипина в кровообращения связаны с белками плазмы.

#### *Метаболизм и выведение*

Амлодипин активно метаболизируется (около 90%) в печени до неактивных производных пиридина. 10% исходного соединения и 60% неактивных метаболитов выводится с мочой, 20-25% - с калом.

Снижение концентрации в плазме осуществляется двухфазно. Терминальный период полувыведения составляет около 35-50 часов, что согласуется с дозировкой один раз в сутки.

Общий клиренс составляет 7 мл/мин/кг (для пациентов с массой тела 60 кг - 25 л / ч). У пациентов пожилого возраста этот показатель составляет 19 л/ч.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме подобный у пациентов пожилого и молодого возраста. Клиренс амлодипина обычно несколько пониженным, что у пациентов пожилого возраста приводит к увеличению площади под кривой «концентрация/время» (AUC) и периода полувыведения препарата. Увеличение AUC и период полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым для этой возрастной группы пациентов (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Амлодипин экстенсивно метаболизируется до неактивных метаболитов. 10%

амлодипина выводится в неизмененном виде с мочой. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Пациентам с нарушением функции почек можно применять обычные дозы амлодипина. Амлодипин не подвергается диализу.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Период полувыведения амлодипина является длиннее у пациентов с нарушениями функции печени.

### **Показания**

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, артериальное давление которых должным образом контролируется отдельными препаратами, которые назначаются одновременно в той же дозе, что и в комбинации, но в виде отдельных таблеток.

### **Противопоказания**

1. Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, в случае наличия у пациента диабета или умеренной или тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
2. Ангioneвротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ранее перенесенный ангионевротический отек при приеме ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
3. Экстракорпоральное лечение, которое приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями.
4. Значительный билатеральный стеноз почечных артерий или стеноз почечных артерий единственной почки.
5. Беременность или планирование беременности.
6. Гипотензивное или гемодинамически нестабильное состояние.
7. Тяжелая гипотензия.
8. Шок (включая кардиогенный шок).
9. Обструкция путей оттока из левого желудочка (например, аортальный стеноз тяжелой степени).
10. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
11. Детский возраст.
12. Повышенная чувствительность к амлодипину, производных дигидропиридинцу, рамиприлу или любым другим ингибиторам АПФ (АПФ), или любых вспомогательных веществ препарата.

13. Одновременное применение с сакубитрилом/вальсартаном повышает риск развития ангионевротического отека. Нельзя применять амлодипин/рамиприл ранее чем через 36 часов после применения сакубитрила/валсартана (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *По рамиприлу*

*Двойное блокирование ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ИАПФ (ингибиторами АПФ), БРА (блокаторами рецепторов ангиотензина) или алискиреном.*

*Одновременное применение ИАПФ, включая рамиприл, с другими средствами, влияющими на РАС, связано с увеличением частоты артериальной гипотензии, гиперкалиемии, а также изменениями почек по сравнению с монотерапией. Рекомендуется контролировать артериальное давление, функцию почек и электролитов у пациентов, принимающих рамиприл и другие средства, влияющие на РАС.*

Противопоказано одновременное применение ИАПФ, включая рамиприл, или БРА с алискиреном пациентам с тяжелой или умеренной почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин).

### *Противопоказаны комбинации*

Применение Сумилара в комбинации с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и не рекомендуется другим пациентам.

*Методы экстракорпоральной терапии* приводят в контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с применением некоторых высокопроточных мембран (например полиакрилонитрильных мембран) и аферез ЛПНП с сульфатом декстрана, противопоказаны, поскольку существует повышенный риск развития тяжелых анафилактических реакций. В таких случаях необходимо решить вопрос об использовании другого типа мембран для диализа или применение другого класса антигипертензивных препаратов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Лечение рамиприлом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана. Лечение сакубитрилом / вальсартаном следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы рамиприла.

#### *Меры предосторожности*

*Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики* и другие препараты, применение которых связано с ростом уровня калия в плазме крови (в частности антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин, спиронолактон, триамтерен). Возможна гиперкалиемия, поэтому необходим тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

*Антигипертензивные средства* (например диуретики) и другие вещества, которые могут снижать кровяное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, этанол в больших количествах, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Следует ожидать повышения риска артериальной гипотензии (информацию о диуретиках см. В разделе «Способ применения и дозы»).

*Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества* (например изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшать гипотензивное действие рамиприла. Рекомендуется контролировать показатели артериального давления.

*Аллопуринол, иммуносупрессоры, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменить количество клеток крови.* Повышенная вероятность гематологических реакций.

*Соли лития.* Под влиянием ингибиторов АПФ может уменьшиться экскреция лития, что может привести к росту концентрации лития и увеличению токсичности. Необходим мониторинг уровня лития.

*Противодиабетические средства, в частности инсулин.* Возможны гипогликемические реакции. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота.* Следует ожидать снижение антигипертензивного эффекта рамиприла. Кроме этого, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП (НПВС) может привести к росту риска ухудшения функции почек и калиемии.



### *Бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол)*

У пациентов, которые одновременно принимают ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), может быть повышен риск развития гиперкалиемии.

Увеличение частоты гиперкалиемии наблюдалось у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и триметоприм.

### *Одновременное применение ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)*

Пациенты, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин или рацекадотрил, могут принадлежать к группе повышенного риска развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением функции дыхания или без него).

*Одновременное применение рамиприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано.*

### *Ингибиторы НЭП (неприлизин)*

Одновременное применение рамиприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано, поскольку может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение сакубитрил/валсартан не следует начинать до 36 часов после приема последней дозы рамиприла. Если лечение сакубитрил/валсартан прекращено, терапия рамиприлом не должна начинаться до 36 часов после последней дозы сакубитрил/валсартан. Одновременное применение других ингибиторов NEP (нецилизину) (например, рацекадотрил) и ингибиторов АПФ может также увеличить риск развития ангионевротического отека.

### *По амлодипину*

#### *Влияние других лекарственных средств на амлодипин*

*Ингибиторы СУРЗА4.* Одновременное применение амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами СУРЗА4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые препараты, макролидные антибиотики, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может приводить к значительному повышению экспозиции амлодипина. Клиническая интерпретация этих фармакокинетических вариаций может быть более выраженной у пожилых пациентов. Поэтому может потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

*Индукторы CYP3A4.* Нет данных относительно эффекта индукторов CYP3A4 для амлодипина. Одновременное применение индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя) может давать низкую плазменную концентрацию амлодипина. Назначать амлодипин с индукторами CYP3A4 следует с осторожностью.

*Грейпфрут или грейпфрутовый сок.* Принимать амлодипин вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку биодоступность у некоторых пациентов может повышаться, что приводит к усилению эффектов снижения кровяного давления.

*Дантролен (инфузия).* У животных наблюдается летальная желудочковая фибрилляция и сердечно-сосудистый коллапс в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и введения дантролена. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам с риском злокачественной гипертермии и при лечении злокачественной гипертермии.

#### *Влияние амлодипина на другие лекарственные средства*

*Лекарственные средства с антигипертензивными свойствами.* Гипотензивное действие амлодипина потенцирует гипотензивное действие других антигипертензивных средств.

*Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.* Клинические исследования взаимодействия препарата показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина и циклоспорина.

*Симвастатин.* Одновременное применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводило к 77% повышению экспозиции симвастатина по сравнению с одним только симвастатином. У пациентов, получающих амлодипин, дозу симвастатина следует ограничить до 20 мг в сутки.

#### *Такролимус*

Существует риск повышения уровня такролимуса в крови при одновременном применении с амлодипином. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении амлодипина нужен регулярный мониторинг уровня такролимуса в крови и, в случае необходимости, коррекция дозировки.

#### *Циклоспорин*

Исследований взаимодействий циклоспорина и амлодипина при применении здоровыми добровольцами или другими группами не проводилось, за исключением применения пациентами с трансплантированной почкой, у которых наблюдалось изменчивое повышение остаточной концентрации

циклоспорина (в среднем на 0 - 40%). Для пациентов с трансплантированной почкой, которые применяют амлодипин, следует рассмотреть возможность мониторинга концентраций циклоспорина и, при необходимости, снизить дозу циклоспорина.

*Калийсберегающие диуретики, пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли, содержащие калий*

Хотя концентрация калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получавших амлодипин/рамиприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли с калием могут привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Не рекомендуется одновременное применение амлодипина/рамиприла вместе с другими лекарственными средствами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм, как и амилорид, действует как Калийсберегающие мочегонное средство. Если одновременного приема не избежать, препараты следует назначать с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови.

## **Особенности применения**

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Двойная блокада РААС с помощью комбинации Сумилара с алискиреном не рекомендуется, поскольку существует риск гипотензии и гиперкалиемии и изменения в почечной функции. Применение Сумилара в сочетании с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

*Пациенты с особым риском артериальной гипотензии*

*Пациенты с гиперактивированной ренин-ангиотензин-системой*

Пациенты с гиперактивированной ренин-ангиотензин-системой имеют риск острого выраженного падения кровяного давления и ухудшение функции почек из-за подавления АПФ, особенно когда ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик применяют впервые или при первом повышении дозы.

*Следует ожидать значительной активации ренин-ангиотензин-и устанавливать медицинское наблюдение, в том числе мониторинг кровяного*

*давления при наличии у пациента:*

- тяжелой гипертензии;
- декомпенсированной застойной сердечной недостаточности;
- гемодинамически значимого затруднения притока и оттока из левого желудочка (стеноза аортального или митрального клапана);
- одностороннего стеноза почечной артерии со второй функционирующей почкой;
- цирроза печени и/или асцита;
- существующего или потенциального обезвоживания и/или вымывание солей (включая пациентов, принимающих диуретики);
- перенесенной серьезной операции или в период проведения анестезии веществами, вызывающими гипотензию;
- транзиторной или стойкой сердечной недостаточности;
- после инфаркта миокарда;
- риска возникновения кардиальной или церебральной ишемии в случае острой гипотензии;
- пожилого возраста.

Перед началом лечения рекомендуется скорректировать состояния дегидратации, гиповолемии или чрезмерной потери солей (однако у пациентов с сердечной недостаточностью возможность проведения подобных корректирующих мероприятий нужно тщательно взвесить относительно риска возникновения объемного перегрузки).

Начальная стадия лечения требует специального медицинского наблюдения.

### *Операции*

Рекомендуется по возможности прекратить лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, за сутки до хирургического вмешательства.

### *Мониторинг почек*

Перед началом, во время лечения и при проведении коррекции дозы, особенно в первые недели лечения, необходимо контролировать функцию почек. Особенно тщательный контроль необходим пациентам с нарушением функции почек. Существует риск ухудшения функции почек, прежде всего у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почки.

### *Ангионевротический отек*

Сообщалось о возникновении ангионевротического отека у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в частности рамиприл.

При возникновении ангионевротического отека рамиприл нужно отменить.

Одновременное применение рамиприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано, поскольку может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение сакубитрил/валсартан не следует начинать до 36 часов после приема последней дозы рамиприла. Если лечение сакубитрил/валсартан прекращено, терапия рамиприлом не должна начинаться до 36 часов после последней дозы сакубитрил/валсартан. Одновременное применение других ингибиторов NEP (нецилизину) (например, рацекадотрил) и ингибиторов АПФ может также увеличить риск развития ангионевротического отека. Перед началом лечения ингибиторами НЭП (например, рацекадотрилом) пациентам принимающих рамиприл нужна тщательная оценка баланса пользы и риска.

Следует срочно принять меры неотложной помощи. Пациент должен находиться под наблюдением в течение по крайней мере 12-24 часа и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

Сообщалось о возникновении кишечного ангионевротического отека у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в частности рамиприл. У таких пациентов наблюдался боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них).

#### *Анафилактические реакции во время десенсибилизации*

Вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличиваются при применении ингибиторов АПФ. Перед проведением десенсибилизации нужно рассмотреть вопрос о временном прекращении лечения рамиприлом.

#### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в частности рамиприл, наблюдается гиперкалиемия. В группу риска гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты пожилого возраста (> 70 лет), пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом или те, которые применяют соли калия, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, повышающие уровень калия в плазме крови, или те, у кого наблюдаются такие состояния, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Если одновременное применение вышеуказанных средств необходимо, рекомендуется проводить регулярный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы "Противопоказания" и "Особенности применения»).

Лечение рамиприлом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Лечение сакубитрилом/вальсартаном

следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы рамиприла.

### *Гипонатриемия*

У некоторых пациентов, которые применяли рамиприл, наблюдался синдром нарушения секреции АДГ с последующим развитием гипонатриемии.

Рекомендуется регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке крови у лиц пожилого возраста и у других пациентов, которые имеют риск развития гипонатриемии.

### *Нейтропения/агранулоцитоз*

О случаях нейтропении/агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии сообщалось редко, также сообщалось об угнетении костного мозга.

Рекомендуется контролировать количество лейкоцитов с целью выявления возможной лейкопении. Более часто проводить мониторинг рекомендуется в начале лечения или при нарушении функции почек, наличия сопутствующих коллагеновых заболеваний (например красной волчанки или склеродермии) или одновременного применения других лекарственных средств, которые могут вызвать изменения в картине крови.

### *Расовые различия*

Ингибиторы АПФ с более высокой частотой вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может быть менее эффективным для уменьшения артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, благодаря более распространенному среди таких пациентов с артериальной гипертензией состоянию, характеризующегося низким уровнем ренина.

### *Кашель*

При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. В типичных случаях он был охарактеризован как непродуктивный, устойчивый и такой, что исчезает после прекращения лечения. Во время дифференциальной диагностики кашля необходимо принимать во внимание, что кашель может быть вызван лечением ингибиторами АПФ.

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертонический криз не установлено.

### *Пациенты с сердечной недостаточностью.*

Пациентов с сердечной недостаточностью следует лечить осторожно. В долгосрочном, с контролем плацебо, исследовании у пациентов с серьезной сердечной недостаточностью (класс 3 и 4 по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) сообщалось о более высокой частоте отека

легких в группе амлодипина, чем в группе плацебо. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевого канала, в частности амлодипин, следует назначать с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых явлений и смертности в будущем.

*Применение у пациентов пожилого возраста.*

Пациентам пожилого возраста дозу следует повышать осторожно.

*Применение при почечной недостаточности.*

Амлодипин можно применять таким пациентам в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не связаны со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не подвергается диализу.

*Калий в сыворотке крови*

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. Эффект, как правило, незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих добавки калия (включая заменители соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм или ко-тримоксазол, также известные как триметоприм / сульфаметоксазол, и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, гиперкалиемия может развиваться. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью пациентам, которые получают ингибиторы АПФ, а уровень калия и функции почек в сыворотке крови таких пациентов следует контролировать.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Сумилар может иметь незначительный или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Некоторые побочные эффекты (например симптомы снижения кровяного давления, такие как головокружение, головная боль, усталость или тошнота) могут негативно влиять на способность пациента к сосредоточению внимания и на скорость реакции и, следовательно, представлять риск в ситуациях, когда эта способность особенно важна (при управлении автотранспортными средствами и работе с другими механизмами).

Это может происходить, в частности, в начале лечения или при переходе с других препаратов.

Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения и при изменении дозировки.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если беременность установлена во время терапии, прием препарата следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным (см. раздел «Противопоказания»).

*Кормление грудью.* В случае необходимости лечение следует прекратить кормление грудью.

*Фертильность.* Сообщалось об обратных биохимических изменениях головки сперматозоида у некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов. Клинической информации относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно.

## **Способ применения и дозы**

### *Дозы*

Рекомендуемая суточная доза составляет одну капсулу.

Сумилар следует принимать один раз в день, в одно и то же время суток, с пищей или без пищи. Капсулы следует разжевывать или измельчать.

Фиксированная комбинация не приемлема для начальной терапии.

При необходимости корректировки дозы можно изменить дозу Сумилара или рассмотреть возможность индивидуального титрования компонентов препарата. Капсулы следует запивать достаточным количеством жидкости (например питьевой водой).

### *Пациенты, принимающие диуретики*

Следует соблюдать осторожность пациентам, принимающим диуретики, учитывая возможность обезвоживания и/или вымывания солей. В них следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Максимальная суточная доза - одна капсула 10 мг/10 мг.

### *Почечная недостаточность*

Во время терапии Сумиларом следует наблюдать за функцией почек и уровнями калия в сыворотке. В случае ухудшения функции почек применения Сумилара следует прекратить и заменить отдельными компонентами препарата (действующими веществами), доза которых должным образом откорректирована.



### *Печеночная недостаточность*

В данной форме препарат не применяют у пациентов с нарушением функции печени.

### *Пожилые пациенты*

Пожилым пациентам рекомендуется низкая начальная доза, повышать дозу следует осторожно.

### **Дети**

Сумилар противопоказано применять детям (в возрасте до 18 лет) в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

### **Передозировка**

#### *Рамиприл*

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать чрезмерное расширение периферических сосудов (с выраженной артериальной гипотензии, шоком), брадикардия, электролитный дисбаланс и почечную недостаточность. За пациентом нужно установить тщательное наблюдение. Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Поддерживающие мероприятия включают первичную детоксикацию (промывание желудка, прием абсорбентов) и меры по восстановлению гемодинамической стабильности, в частности применение агонистов адренорецепторов альфа-1 или ангиотензина II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, незначительно удаляется из общего кровообращения путем гемодиализа.

#### *Амлодипин*

Опыт преднамеренной передозировки препаратом человека ограничен.

### **Побочные реакции**

#### *Рамиприл*

Наиболее частыми побочными эффектами при лечении рамиприлом является гиперкалиемия, головная боль, головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, кашель (непродуктивный кашель), бронхит, синусит, одышка, воспаление желудочно-кишечного тракта, несварение желудка, боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, сыпь, в частности, макулопапулезная, мышечные судороги, миалгия, боль в груди, усталость. Серьезные побочные эффекты включают агранулоцитоз, панцитопению, гемолитической анемии, инфаркт миокарда, ангионевротический отек, васкулит, бронхоспазм, острый панкреатит, печеночную недостаточность, острую

почечную недостаточность, гепатит, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и мультиформную эритема.

### Амлодипин

Наиболее частыми побочными эффектами при лечении амлодипином являются сонливость, головокружение, головная боль, учащенное сердцебиение, приливы, боль в животе, тошнота, отеки в области лодыжек, отеки и усталость. Серьезные побочные эффекты включают лейкопения, тромбоцитопения, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковой тахикардии, васкулит, острый панкреатит, гепатит, ангионевротический отек, мультиформную эритема, эксфолиативный дерматит и синдром Стивенса-Джонсона.

Частота возникновения нежелательных реакций сказывалась с помощью такой условной шкалы:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Во время лечения отдельно рамиприлом и амлодипином сообщалось о таких побочных реакциях:

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - эозинофилия (рамиприл) редко - уменьшение количества лейкоцитов (в частности нейтропения или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, количества тромбоцитов (рамиприл) очень редко - лейкопения, тромбоцитопения (амлодипин) неизвестно - недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия (рамиприл).

Со стороны иммунной системы: очень редко - аллергические реакции (амлодипин) неизвестно - анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител (рамиприл).

Со стороны обмена веществ и питания: часто - повышение уровня калия в крови (рамиприл) нечасто - анорексия, снижение аппетита (рамиприл) очень редко - гипергликемия (амлодипин) неизвестно - снижение уровня натрия в крови (рамиприл).

Со стороны психики: нечасто - подавленное настроение, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, в частности бессонница и сонливость (рамиприл) бессонница, изменения настроения (в частности тревожность), депрессия (амлодипин) редко - спутанное состояние (рамиприл) спутанность сознания (амлодипин) неизвестно - нарушение внимания (рамиприл).

Со стороны нервной системы: часто головная боль, головокружение (рамиприл), бессонница, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения) (амлодипина);

нечасто - вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия (рамиприл) тремор, дисгевзия, обморок, гипоестезия, парестезии (амлодипин) редко - тремор, нарушение равновесия (рамиприл) очень редко - гипертония, периферийная невропатия (амлодипина) неизвестно - церебральная ишемия, в частности ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, нарушения психомоторных навыков, чувство жжения, паросмия (рамиприл).

Со стороны органа зрения: нечасто - зрительные нарушения, в частности нечеткое зрение (рамиприл) зрительные нарушения, в частности диплопия (амлодипин) редко - конъюнктивит (амлодипин).

Со стороны органов слуха и равновесия: нечасто - звон в ушах (амлодипин) редко - ухудшение слуха, шум в ушах (рамиприл).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - артериальная гипотензия, снижен ортостатический кровяное давление, обмороки (рамиприл) palpitations, приливы (амлодипин) нечасто - ишемия миокарда, в частности стенокардия или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, palpitations, периферийное отек, приливы (рамиприл) артериальная гипотензия (амлодипин) редко - стеноз сосудов, недостаточная перфузия, васкулит (рамиприл) очень редко - инфаркт миокарда, аритмия, в частности брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий, васкулит (амлодипин) неизвестно - феномен Рейно (рамиприл).

#### Со стороны дыхательной системы

##### *Часто*

Непродуктивный кашель с ощущением щекотки, бронхит, синусит, одышка (рамиприл).

##### *Нечасто*

Бронхоспазм, в частности обострение астмы, заложенный нос (рамиприл).  
Одышка, ринит (амлодипин).

##### *Очень редко*

Кашель (амлодипин).

#### Со стороны пищеварительной системы

##### *Часто*

Воспаление желудочно-кишечного тракта, расстройства пищеварения, абдоминальный дискомфорт, диспепсия, диарея, тошнота, рвота (рамиприл).

Боль в животе, тошнота (амлодипин).

*Нечасто*

Панкреатит (сообщалось о единичных летальных последствиях применения ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, гастрит, запор, сухость во рту (рамиприл).

Рвота, диспепсия, нарушение перистальтики кишечника (в частности диарея и запор), сухость во рту (амлодипин).

*Редко*

Глосит (рамиприл).

*Очень редко*

Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен (амлодипин).

*Неизвестно*

Стоматит (рамиприл).

*Со стороны гепатобилиарной системы*

*Нечасто*

Повышенный уровень печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина (рамиприл).

*Редко*

Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные повреждения (рамиприл).

*Очень редко*

Гепатит \*, желтуха \*, повышение уровня печеночных ферментов \* (амлодипин).

*Неизвестно*

Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (сообщалось о единичных летальных исходах) (рамиприл).

*Со стороны кожи*

*Часто*

Сыпь, в частности макулопапулезный (рамиприл).

*Нечасто*

Ангионевротический отек в очень исключительных случаях - обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, сообщалось о единичных летальных случаях вследствие непроходимости дыхательных путей через ангионевротический отек зуд, гипергидроз (рамиприл).

Алопеция, пурпура, обесцвечивание кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, сыпь

(амлодипин).

*Редко*

Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (рамиприл).

*Очень редко*

Реакция светочувствительности (рамиприл).

Ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация (амлодипин).

*Неизвестно*

Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, обострение псориаза, псориазоподобная дерматит, пемфигоидная или лихеноидная сыпь или энантема, алопеция (рамиприл).

*Со стороны костно-мышечных системы*

*Часто*

Мышечные спазмы, миалгия (рамиприл).

Набухания голеней (амлодипин).

*Нечасто*

Артралгия (рамиприл).

Артралгия, миалгия, мышечные спазмы, боли в пояснице (амлодипин).

*Со стороны почек и мочевыводящей системы*

*Нечасто*

Почечная недостаточность, в частности острая почечная недостаточность, повышение диуреза, ухудшение существующей протеинурии, повышение уровня мочевины крови, повышение уровня креатинина крови (рамиприл).

Нарушение мочеиспускания, ночное недержание мочи, повышенная частота мочеиспускания (амлодипин).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

*Нечасто*

Временная эректильная импотенция, снижение либидо (рамиприл).

Импотенция, гинекомастия (амлодипин).

*Неизвестно*

Гинекомастия (рамиприл).

## Расстройства общего характера

### *Часто*

Боль в груди, усталость (рамиприл).

Отек, усталость (амлодипин).

### *Нечасто*

Лихорадка (рамиприл).

Боль в груди, астения, боль, дискомфорт (амлодипин).

### *Редко*

Астения (рамиприл).

## Исследование

### *Нечасто*

Увеличение или уменьшение массы тела (амлодипин).

## **Срок годности**

3 года.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° С. Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 7 капсул твердых в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Лек Фармацевтическая компания д.д./Lek Pharmaceuticals d.d.

## **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словения/Verovskova 57, Ljubljana 1526, Slovenia.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).