

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД РБ

6591 - 2018

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АМПРИЛАН НЛ таблетки 2,5 мг/12,5 мг



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Вспомогательные вещества с известным действием:

1 таблетка содержит 61,28 мг лактозы.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Плоские, 4,0 x 8,0 мм, капсуловидные, со скошенными краями белые или почти белые таблетки, с риской с одной стороны и маркировкой «12.5» с другой стороны. Риски на одной стороне таблетки предназначена для облегчения приема препарата, но не обеспечивает деления таблетки на две равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Артериальная гипертензия.

Данная фиксированная комбинация показана пациентам, у которых давление не контролируется рамиприлом или гидрохлортиазидом по отдельности.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Доза должна быть индивидуально подобрана в соответствии с профилем пациента (см. раздел 4.4) и уровнем артериального давления. Назначение фиксированной комбинации рамиприл/гидрохлортиазид рекомендовано после индивидуального подбора доз отдельных компонентов.

Прием препарата должен начинаться с наименьшей эффективной дозы. При необходимости доза может быть постепенно увеличена для достижения целевого показателя артериального давления; максимально допустимая доза - 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида ежедневно.

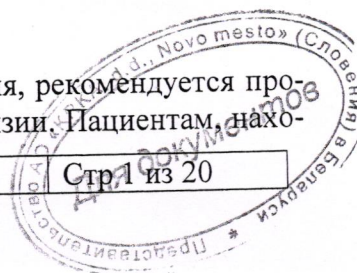
Особые категории пациентов

Пациенты, проходящие курс лечения диуретиками

Пациентам, одновременно принимающим диуретики, после начала лечения, рекомендуется проявлять особую осторожность, т.к. существует риск возникновения гипотензии. Пациентам, находящимся на диализе, рекомендуется проявлять особую осторожность.

09.02.2023

Стр 1 из 20



дящимся на терапии диуретиками, рекомендуется отменить лечение или снизить дозу диуретиков до начала лечения препаратом Амприлан НЛ. Если прекращение лечения невозможно, рекомендуется начать лечение минимальной дозировкой рамиприла (1,25 мг в день) в нефиксированной комбинации. Последующий переход на фиксированную комбинацию рекомендуется с начальной суточной дозы не более 2,5 мг рамиприла / 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты с нарушением функции почек

Амприлан НЛ противопоказан при тяжелой почечной недостаточности в связи с наличием гидрохлоротиазида в составе (клиренс креатинина < 30 мл / мин) (см. раздел 4.3).

Пациентам с нарушениями функции почек может потребоваться уменьшение дозы препарата Амприлан НЛ. Пациентам с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин следует назначать минимальную фиксированную комбинацию доз рамиприла и гидрохлоротиазида после лечения только рамиприлом. Максимально допустимая доза - 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью лечение препаратом Амприлан НЛ должно проходить под строгим медицинским наблюдением с максимальной суточной дозой 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Амприлан НЛ противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности (см. раздел 4.3).

Пожилые пациенты

Начальные дозы для пожилых пациентов должны быть ниже, а последующее титрование дозы должно быть постепенным, т. к. существует большая вероятность возникновения нежелательных эффектов, особенно у пациентов преклонного возраста и ослабленных пациентов.

Педиатрическая популяция

Амприлан НЛ не рекомендуется применять детям и подросткам до 18 лет в связи с недостаточным количеством данных о безопасности и эффективности препарата.

Способ применения

Амприлан НЛ принимают внутрь один раз в день, в одно и то же время, предпочтительно утром. Амприлан НЛ можно принимать независимо от приема пищи, т.к. пища не влияет на биодоступность препарата (см. раздел 5.2).

Таблетки необходимо проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая жидкостью.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активным компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ, гидрохлоротиазиду или другим тиазидным диуретикам, сульфонидам или к другим ингредиентам препарата, перечисленным в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Экстракорпоральное лечение, которое приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки.
- Второй или третий триместры беременности (см. разделы 4.4. и 4.6).
- Грудное вскармливание (см. разделы 4.6).

- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, находящихся на диализе.
- Клинически значимые нарушения электролитного баланса, которые могут усугубляться при лечении Амприланом НЛ (см. раздел 4.4).
- Тяжелые нарушения функции печени, печеночная энцефалопатия.
- Одновременное применение Амприлана НЛ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременное применение Амприлана НЛ с комбинацией сакубитрил / валсартан. Терапию Амприланом НЛ нельзя начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил / валсартан (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые группы пациентов

Беременность: ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) не следует применять во время беременности. Если продолжение терапии ингибитором АПФ/АРАII не является необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Когда беременность диагностирована, прием ингибиторов АПФ/АРАII следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

- Пациенты с риском развития гипотензии

Пациенты с активированной в значительной степени ренин-ангиотензин-альдостероновой системой

Пациенты с активированной в значительной степени ренин-ангиотензин-альдостероновой системой подвергаются риску резко выраженного снижения артериального давления и ухудшения функции почек в связи с приемом ингибиторов АПФ, особенно при приеме ингибитора АПФ или дополнительного диуретика впервые или в случае увеличения первой дозы.

Значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы требует тщательного медицинского наблюдения, в том числе мониторинга артериального давления, что необходимо пациентам:

- с тяжелыми формами гипертензии
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью
- с гемодинамически значимым нарушением притока или оттока крови из левого желудочка (например, стеноз аортального или митрального клапана)
- с односторонним стенозом почечной артерии и со второй функционирующей почкой
- с дефицитом жидкости или соли в организме (в том числе пациентам, принимающим диуретики)
- с циррозом печени и / или асцитом
- перенесшим значительные хирургические вмешательства, или к которым применялась анестезия с препаратами, вызывающими гипотензию.

Как правило, до начала лечения рекомендуется устранить обезвоживание, гиповолемию или дефицит соли (однако, для пациентов с сердечной недостаточностью данные действия должны быть тщательно оценены на предмет риска объемной перегрузки).

Хирургические вмешательства

Лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, должно быть по возможности прекращено за день до планируемого хирургического вмешательства.

Пациенты с риском развития ишемической болезни сердца или ишемии головного мозга в случае тяжелой гипотензии

На начальном этапе лечения требуется тщательное медицинское наблюдение.

- Первичный гиперальдостеронизм

Комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида не назначается для лечения первичного гиперальдостеронизма. Если рамиприл совместно с гидрохлоротиазидом применяется у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, требуется мониторинг уровня калия в плазме.

- Пожилые пациенты

См. раздел 4.2.

- Пациенты с заболеваниями печени

Нарушения электролитного баланса вследствие терапии диуретиками, включая лечение гидрохлоротиазидом, могут приводить к печеночной энцефалопатии у пациентов с заболеваниями печени.

Мониторинг функции почек

Почечная функция должна контролироваться до и во время лечения, и при корректировке дозировки - особенно в первые недели лечения. Пациенты с почечной недостаточностью должны находиться под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.2). Существует риск развития нарушений функции почек, особенно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или у пациентов, перенесших трансплантацию почек или с реноваскулярным заболеванием, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тиазиды могут ускорять развитие уремии. Кумулятивные эффекты активного вещества могут проявляться у пациентов с нарушенной функцией почек. При развитии прогрессивной почечной недостаточности, о которой свидетельствует рост уровня небелкового азота, необходимо скорректировать метод лечения, вплоть до прекращения лечения диуретиками (см. раздел 4.3).

Электролитный дисбаланс

Для всех пациентов, находящихся на терапии диуретиками, должно проводиться периодическое определение электролитов в сыворотке через соответствующие промежутки времени. Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать жидкостный или электролитный дисбаланс (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Несмотря на то, что при применении тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия, одновременный прием рамиприла может ослаблять гипокалиемию, вызванную мочегонным средством. Риск развития гипокалиемии наибольший у пациентов с циррозом печени, у пациентов с быстрым диурезом, у пациентов, получающих недостаточное количество электролитов и у пациентов, одновременно принимающих кортикостероиды или АКТИГ (см. раздел 4.5). Первое измерение уровня калия в плазме следует проводить в течение первой недели после начала лечения. Если уровень калия низкий, требуется его коррекция. Существует риск развития дилуционной гипонатриемии. Снижение уровня натрия может изначально протекать бессимптомно, поэтому регулярные анализы имеют особое значение. Чаще всего стоит брать анализы у пожилых пациентов и пациентов, страдающих циррозом печени.

Тиазиды усиливают выведение магния с мочой, что может приводить к гипوماгнемии.

Мониторинг электролитов: Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. Обычно, у пациентов с нормальной функцией почек, эффект незначительный. К паци-

6591 - 2018

ентам с риском развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты пожилого возраста (> 70 лет), пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, или пациенты, принимающие соли калия, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, повышающие уровень калия в плазме крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известный как триметоприм/сульфаметоксазол, и особенно, антоганы альдостерона, или блокаторы рецепторов ангиотензина), пациенты, страдающие обезвоживанием, острой сердечной недостаточностью, метаболическим ацидозом. Следует с осторожностью назначать ингибиторы АПФ пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, с последующим контролем функции почек и уровня калия в плазме крови (см. раздел 4.5).

Мониторинг электролитов: Гипонатриемия

У некоторых пациентов, принимавших рамиприл, наблюдались синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ) и последующая гипонатриемия. Рекомендуются регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке у пожилых людей и других пациентов, с риском развития гипонатриемии.

Печеночная энцефалопатия

Нарушения электролитного баланса, возникающие при терапии диуретиками, включая гидрохлоротиазид, у пациентов с заболеваниями печени могут приводить к печеночной энцефалопатии. В случае развития печеночной энцефалопатии лечение должно быть немедленно прекращено.

Гиперкальциемия

Гидрохлоротиазид стимулирует почечную реабсорбцию кальция и может приводить к гиперкальциемии, что может негативно повлиять на анализ функции паращитовидной железы.

Гиперчувствительность/Ангioneвротический отек

Ангioneвротический отек отмечался у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8).

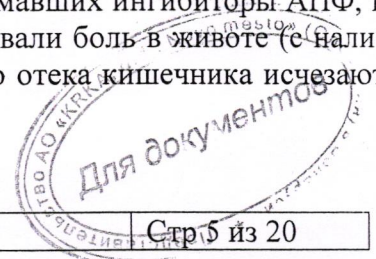
Совместное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / валсартаном противопоказано из-за повышенного риска ангioneвротического отека. Лечение сакубитрилом / валсартаном не следует начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы рамиприла / гидрохлоротиазида. Лечение рамиприлом / гидрохлоротиазидом не следует начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение ингибиторов АПФ и рацекадотрила, ингибиторов mTOR (мишень рапамицина в клетках) (например, темсиrolimus, эверолимус, сиролимус) и вилдаглиптина может привести к повышению риска возникновения ангioneвротического отека (например, отек дыхательных путей, языка с или без нарушения дыхания (см. раздел 4.5). Следует проявлять осторожность при применении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиrolимуса) и вилдаглиптина у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

При возникновении ангioneвротического отека применение Амприлана НЛ должно быть прекращено.

Незамедлительно должна быть оказана неотложная помощь. Пациент должен находиться под наблюдением врача в течение, по крайней мере, от 12 до 24 часов и выписан после полного устранения симптомов.

Ангioneвротический отек кишечника отмечался у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в том числе Амприлан НЛ (см. раздел 4.8). Данные пациенты испытывали боль в животе (с наличием или без тошноты, или рвоты). Симптомы ангioneвротического отека кишечника исчезают после прекращения приема ингибитора АПФ.

Анафилактические реакции при десенсибилизации



Вероятность возникновения и серьезность проявления анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличиваются при приеме ингибиторов АПФ. Необходимо временно до десенсибилизации прекратить прием Амприлана НЛ.

Нейтропения / агранулоцитоз

Редко отмечались случаи возникновения нейтропении/агранулоцитоза и подавления деятельности костного мозга. С целью обнаружения лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый мониторинг рекомендуется в начальной фазе лечения и для пациентов с нарушенной функцией почек, с сопутствующими коллагеновыми заболеваниями (например, красной волчанкой или склеродермией), и для пациентов, принимавших другие лекарственные препараты, вызывающие изменения формулы крови (см. разделы 4.5 и 4.8).

Хориоидальный выпот, острая миопия и закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид, сульфонамид, может вызвать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резкое начало снижения остроты зрения или боли в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала лечения. Нелеченная острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. Первичная терапия заключается в том, чтобы как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Может потребоваться срочное медицинское или хирургическое лечение, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Этнические различия

Ингибиторы АПФ могут вызывать более сильный ангионевротический отек у темнокожих пациентов, по сравнению с пациентами других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может быть менее эффективным в снижении артериального давления у темнокожих пациентов, по сравнению с пациентами других рас, предположительно из-за более высокой степени распространенности гипертензии с пониженным содержанием ренина у пациентов негроидной расы.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид, входящий в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Метаболические и эндокринные заболевания

Терапия диуретиками может приводить к нарушению толерантности к глюкозе. Пациентам с диабетом может потребоваться коррекция дозировки инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. При лечении тиазидными препаратами может проявляться скрытый сахарный диабет.

С приемом тиазидных диуретиков может быть связано повышение уровня холестерина и триглицеридов. Прием тиазидных препаратов также может спровоцировать возникновение гиперурикемии или подагры.

Кашель

При лечении ингибиторами АПФ отмечался непродуктивный, стойкий кашель, проходящий после прекращения терапии. Кашель, вызванный приемом ингибиторов АПФ, должен рассматриваться при дифференциальной диагностике кашля.

Прочее

Реакции гиперчувствительности могут возникать у пациентов с наличием или без аллергии, или бронхиальной астмы в анамнезе. Сообщалось о возможности обострения или активации системной красной волчанки.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотензии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Следовательно, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случаях, когда совместное применение абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях на основании данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)) после применения более высоких суммарных доз гидрохлоротиазида.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может расцениваться как возможный механизм развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и необходимости незамедлительно сообщать о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия необходимо применять адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть необходимость применения гидрохлоротиазида (см. раздел 4.8).

Острые поражения дыхательных путей

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острых поражений дыхательных путей, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), наблюдавшихся после приема гидрохлоротиазида. Отек легких, как правило, развивался в течение нескольких минут или часов после его приема. Первоначальные симптомы включали одышку, лихорадку, нарушение функции легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат и назначить соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам с ОРДС после приема гидрохлоротиазида в анамнезе.

Амприлан НЛ содержит лактозу. Пациенты с редким наследственным нарушением непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью и нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть его можно считать «не содержащим натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

09.02.2023

Для документа
Стр 7 из 20

Результаты клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Противопоказанные комбинации

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженной поверхностью, такое как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильные мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с сульфатом декстрана повышают риск развития острых анафилактических реакций (см. раздел 4.3). При необходимости данного лечения необходимо рассмотреть возможность использования мембран для диализа другого типа или другой класс гипотензивных препаратов.

Применение с осторожностью

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие вещества, увеличивающие плазменный уровень калия (в том числе антагонисты рецепторов ангиотензина II, такролимус, циклоспорин): хотя уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получавших рамиприл / гидрохлоротиазид, может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или заменители калийсодержащих солей могут привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении рамиприла / гидрохлоротиазида с другими веществами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому комбинация рамиприл / гидрохлоротиазид с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если показано одновременное использование, они должны назначаться с осторожностью и с частым мониторингом калия сыворотки.

Триметоприм и фиксированная комбинация с сульфаметоксазолом (Ко-тримоксазол): повышенная частота гиперкалиемии наблюдалась у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ и триметоприм, в т.ч. в фиксированной комбинации с сульфаметоксазолом (Ко-тримоксазол).

Антигипертензивные препараты (например, диуретики) и другие вещества, снижающие артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, острое потребление алкоголя, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): возможен риск развития гипотензии (см. раздел 4.2. для диуретиков).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (эпинефрин), снижающие антигипертензивный эффект рамиприла: рекомендуется контроль кровяного давления. Кроме того, эффект вазопрессорных симпатомиметиков может быть ослаблен гидрохлоротиазидом.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменить количество клеток крови: повышенная вероятность гематологических реакций (см. раздел 4.4).

Соли лития: ингибиторы АПФ могут уменьшать выведение лития, вследствие чего усиливается его токсичность. Необходимо контролировать уровень лития. Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может увеличить риск токсичности лития и еще больше увеличить уже повышенный ингибиторами АПФ риск токсичности лития. Поэтому совместное применение рамирила и гидрохлоротиазида с литием не рекомендуется.

Антидиабетические препараты, включая инсулин: могут возникать гипогликемические реакции. Гидрохлоротиазид может ослаблять действие антидиабетических препаратов. Поэтому рекомендуется особенно тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови на начальном этапе совместного применения.

Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота: может наблюдаться снижение антигипертензивного эффекта Амприлана НЛ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может повышать риск нарушения почечной функции и увеличивать ка-лиемию.

Пероральные антикоагулянты: антикоагулянтный эффект может снижаться при одновременном применении гидрохлоротиазида.

Кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолон, препараты, содержащие большие количества корня солодки, слабительные средства (в случае длительного применения), и другие калийуретические или уменьшающие содержание калия в плазме препараты: повышенный риск развития гипокалиемии.

Препараты наперстянки, активные вещества, удлиняющие интервал QT, антиаритмические препараты: проаритмическая токсичность данных препаратов может быть увеличена и антиаритмический эффект снижен при электролитном дисбалансе (например, гипокалиемии, гипомagneмии).

Метилдопа: есть риск развития гемолиза.

Колестирамин или другие энтерально вводимые иониты: снижение абсорбции гидрохлоротиазида. Сульфаниламидные диуретики следует принимать, как минимум, за час до или четыре-шесть часов после приема данных препаратов.

Курареподобные миорелаксанты: возможно усиление и продление эффекта мышечного расслабления.

Соли кальция и лекарственные препараты, повышающие плазменный уровень кальция: повышение концентрации сывороточного кальция следует ожидать в случае одновременного применения гидрохлоротиазида, поэтому требуется мониторинг уровня кальция в сыворотке крови.

Карбамазепин: возможен риск развития гипонатриемии вследствие аддитивного эффекта гидрохлоротиазида.

Йодсодержащие контрастные вещества: при обезвоживании, вызванном диуретиками, в том числе гидрохлоротиазидом, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, в частности, при применении значительных доз йодсодержащего контрастного вещества.

Пенициллин: гидрохлоротиазид экскретируется в дистальные каналы и снижает выведение пенициллина.

Хинин: гидрохлоротиазид снижает выведение хинина.

Циклоспорин: при одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно возникновение гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать уровень калия сыворотки.

Гепарин: при одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно увеличение концентрации калия в сыворотке. Рекомендуется контролировать уровень калия сыворотки.

Ингибиторы mTOR или вилдаглиптин: увеличение риска возникновения ангионевротического отека возможно у пациентов, одновременно принимающих такие лекарственные препараты, как ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Необходимо соблюдать осторожность в начале терапии (см. раздел 4.4).

Ингибиторы неприлизина: имеются сообщения о повышенном риске ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина, например, ралцекадотрила (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Амприлан НЛ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4) и противопоказан во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел 4.3).

Беременность

Эпидемиологические данные, свидетельствующие о риске тератогенности после применения ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности, были не убедительными, однако нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если пациентка планирует беременность, необходимо заменить терапию ингибиторами АПФ на лечение альтернативными антигипертензивными средствами, профиль безопасности которых установлен для применения во время беременности. Если диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ должно быть немедленно прекращено, и, при необходимости, начата альтернативная терапия.

Терапия ингибиторами АПФ / антагонистами рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров оказывает фетотоксический эффект (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3. «Данные доклинической безопасности»). Если ингибиторы АПФ применялись во втором триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Новорожденные, матери которых применяли ингибиторы АПФ, должны находиться под наблюдением с целью своевременного выявления гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. разделы 4.3. и 4.4).

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра, ограничен. Исследований на животных недостаточно.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Гидрохлоротиазид, при длительном воздействии во время второго и третьего триместра беременности, может вызвать фетоплацентарную ишемию и задержку развития плода. Были зарегистрированы редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных в случае применения препарата беременной. Гидрохлоротиазид может уменьшать объем плазмы, и, соответственно, маточно-плацентарного кровотока.

Лактация

Амприлан НЛ противопоказан во время грудного вскармливания. Рамиприл и гидрохлоротиазид выделяются с грудным молоком в достаточном количестве для оказания эффекта на ребенка при использовании терапевтических доз лекарственных препаратов во время кормления грудью. В связи с недостатком информации в отношении применения рамиприла во время кормления грудью, предпочтительно назначение альтернативных методов терапии с установленным профилем безопасности во время кормления грудью, особенно новорожденных или недоношенных. Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком. Применение тиазидов во время кормления грудью ассоциировалось с уменьшением или даже подавлением лактации. Могут развиваться гиперчувствительность к производным сульфонида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Из-за возможности серьезных реакций, связанных с воздействием обоих активных веществ, следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращения терапии с учетом необходимости этой терапии для матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Таблетки рамиприл / гидрохлоротиазид оказывают незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут ухудшить способность пациента концентрироваться и реагировать и, следовательно, представлять собой риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, эксплуатация транспортного средства или оборудования).

Это может произойти особенно в начале лечения или при переходе с других препаратов.

После первой дозы или последующего увеличения дозы не рекомендуется управлять машинами или работать с механизмами в течение нескольких часов.

4.8 Нежелательные реакции

Профиль безопасности комбинации рамиприл / гидрохлоротиазид включает побочные реакции, возникающие на фоне гипотензии и / или обезвоживания в связи с увеличением диуреза. Рамиприл может вызывать стойкий сухой кашель, а гидрохлоротиазид может приводить к снижению содержания глюкозы, липидов и ухудшению метаболизма мочевой кислоты. Два активных вещества оказывают обратный эффект на уровень плазменного калия. Серьезные побочные реакции включают ангионевротический отек или анафилактический шок, почечную или печеночную недостаточность, панкреатит, тяжелые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Побочные эффекты классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения:

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10000$),
- неизвестные (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости.

	Частые	Нечастые	Очень редкие	Неизвестные
09.02.2023				Стр 11 из 20

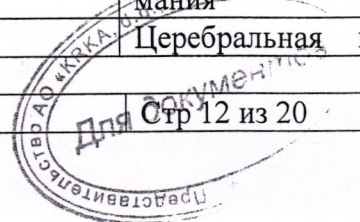
6591 - 2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

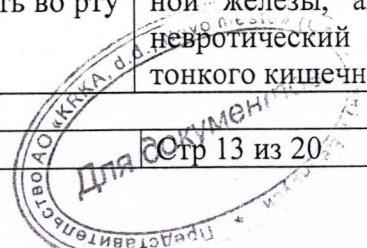
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Снижение количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, снижение гемоглобина, гемолитическая анемия		Недостаточность костного мозга, нейтропения, включая агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия. Гемоконцентрация на фоне обезвоживания
Доброкачественные, злокачественные новообразования и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) ¹
Нарушения со стороны иммунной системы				Анафилактические или анафилактоидные реакции на рамиприл или на гидрохлоротиазид, увеличение количества антинуклеарных антител
Эндокринные нарушения				Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Неконтролируемый сахарный диабет, снижение толерантности к глюкозе, увеличение уровня глюкозы в крови, увеличение уровня мочевой кислоты в крови, осложнение подагры, увеличение уровня холестерина и/или триглицеридов в крови в связи с приемом гидрохлоротиазида	Анорексия, снижение аппетита. Снижение уровня калия в крови, жажда в связи с приемом гидрохлоротиазида	Увеличение уровня калия в крови в связи с приемом рамиприла	Снижение уровня натрия в крови. Глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомagneмизм, гиперкальциемия, дегидратация в связи с приемом гидрохлоротиазида
Нарушения со стороны психики		Подавленное настроение, апатия, тревожность, нервозность, нарушения сна, сонливость		Спутанность сознания, возбужденность, нарушение концентрации внимания
Нарушения со	Головная боль,	Вертиго, парестезия,		Церебральная ише-

09.02.2023

Стр 12 из 20



стороны центральной нервной системы	головокружение	тремор, расстройства равновесия, ощущение жжения, агевзия, дисгевзия		мия, включая ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, психомоторное нарушение навыков, паросмия
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение зрения, включая нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит		Ксантопсия, уменьшение слезотечения в связи с приемом гидрохлортиазида, хориоидальный выпот, острая миопия и/или острая закрытоугольная глаукома, вызванные гидрохлортиазидом
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Шум в ушах (тиннитус)		Нарушения слуха
Нарушения со стороны сердца		Ишемия миокарда, включая стенокардию, тахикардию, аритмию, сердцебиение, периферическое отеки.		Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов		Гипотония, ортостатическое снижение артериального давления, обморок, гиперемия.		Тромбоз в связи с тяжелым недостатком жидкости, сосудистый стеноз, гипоперфузия, синдром Рейно, васкулит.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Непродуктивный кашель, бронхит	Синусит, одышка, заложенность носа	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4)	Бронхоспазм, включая астму. Аллергический альвеолит, не кардиогенный отек легких в связи с приемом гидрохлортиазида
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Желудочно-кишечные воспаления, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запоры. Гингивит в связи с приемом гидрохлортиазида	Рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, боли в верхней части живота, сухость во рту	Панкреатит (о случаях летального исхода сообщалось исключительно в связи с приемом ингибиторов АПФ), увеличение количества ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника.



6591 - 2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

				Сиалоденит в связи с приемом гидрохлоротиазида
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление диуреза, увеличение уровня мочевины и креатинина в крови		Ухудшение предшествующей протеинурии. Интерстициальный нефрит в связи с приемом гидрохлоротиазида
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы		Холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался в исключительных случаях), увеличение числа печеночных и/или билирубин-сопряженных ферментов. Калькулезный холецистит в связи с приемом гидрохлоротиазида		Острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные повреждения
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Ангионевротический отек: в исключительных случаях обструкция дыхательных путей в результате ангионевротического отека может приводить к смертельному исходу; псориазоподобный дерматит, гипергидроз, сыпь, в частности, макулопапулезная, зуд, алоpecia		Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение псориаза, эксфолиативный дерматит, реакции фоточувствительности, онихолизис, пемфигоид или лихеноидная экзантема или энантема, крапивница. Системная красная волчанка в связи с приемом гидрохлоротиазида
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани		Миалгия		Артралгия, мышечные спазмы. Мышечная слабость, костно-мышечная скованность, тетания в связи с приемом гидрохлоротиазида
Нарушения со		Транзиторная		Снижение либидо.
09.02.2023				Стр 14 из 20

стороны репродуктивной системы и молочных желез		эректильная дис-функция		
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Утомляемость, астения	Боль в груди, лихорадка		

¹Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между гидрохлортиазидом и НМРК (см. раздел 4.4 и 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29; факс: +375(17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Симптомы, ассоциированные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать чрезмерную периферическую вазодилатацию (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардию, электролитные нарушения, почечную недостаточность, нарушение сердечного ритма, нарушение сознания (включая кому), судороги, парезы, паралитический илеус.

У пациентов с предрасположенностью (например, с гиперплазией предстательной железы) передозировка гидрохлортиазидом может вызывать острую задержку мочи.

Лечение

Тщательный мониторинг, симптоматическое и поддерживающее лечение.

Первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов) и меры по восстановлению гемодинамической стабильности (в том числе применение альфа-1-адренергических агонистов или ангиотензина II (ангиотензинамида)). Активный метаболит рамиприла – рамиприлат плохо удаляется из общей циркуляции при помощи гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы АПФ и диуретики. Код АТХ: C09BA05.

Механизм действия

Рамиприл

09.02.2023

Для докум. внос

Стр 15 из 20

Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприл, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: ангиотензин-превращающий фермент, кининаза II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активное сосудосуживающее вещество ангиотензин II, а также деградацию активного вазодилатора брадикинина. Снижение образования ангиотензина II и ингибирование деградации брадикинина приводят к вазодилатации. Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат вызывает снижение секреции альдостерона. Средний уровень ответа на монотерапию ингибитором АПФ был ниже в популяции чернокожих (афро-карибских) пациентов с артериальной гипертензией (как правило, у пациентов с гипертензией с низким содержанием ренина), чем у пациентов других рас.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид - тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков установлен не полностью. Он ингибирует реабсорбцию натрия и хлорида в дистальных почечных канальцах. Повышенная почечная экскреция ионов натрия сопровождается повышенным мочеиспусканием (вследствие осмотического связывания воды). Увеличивается выведение калия и магния, снижается экскреция мочевой кислоты. Возможными механизмами антигипертензивного действия гидрохлоротиазида могут быть: изменение баланса натрия, снижение объема внеклеточной воды и плазмы, изменение сопротивления сосудов почек, а также снижение реакции на норадреналин и ангиотензин II.

Фармакодинамические эффекты

Рамиприл

Применение рамиприла вызывает заметное снижение периферического артериального сопротивления. Как правило, препарат существенно не изменяет почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Применение рамиприла пациентами с артериальной гипертензией приводит к снижению давления, как в положении пациента «стоя», так и в положении «лежа», при этом не вызывая компенсаторной тахикардии.

У большинства пациентов начало антигипертензивного действия после перорального приема однократной дозы отмечается через 1-2 часа. Максимальный эффект однократной дозы обычно достигается через 3-6 часов после перорального введения. Антигипертензивный эффект однократной дозы обычно длится 24 часа.

Максимальный антигипертензивный эффект лечения рамиприлом обычно проявляется через 3-4 недели. Было установлено, что антигипертензивный эффект сохраняется при длительной терапии в течение 2 лет.

Резкое прекращение применения рамиприла не приводит к быстрому и чрезмерному увеличению артериального давления.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид повышает объем мочи через 2 часа, а пик наступает примерно через 4 часа, в то время как эффект сохраняется в течение примерно 6-12 часов.

Антигипертензивный эффект достигается через 3-4 дня и может длиться в течение 1 недели после прекращения терапии.

Антигипертензивный эффект сопровождается небольшим увеличением фильтрационной фракции, сопротивления почечных сосудов и активности ренина в плазме.

Клиническая эффективность и безопасность

Совместное применение рамиприла и гидрохлоротиазида

В клинических испытаниях комбинация имела более выраженный антигипертензивный эффект, чем индивидуальные компоненты. Предположительно, в результате блокады системы ренин-

ангиотензин-альдостерон при совместном применении рамиприла и гидрохлоротиазида есть тенденция к компенсации потери калия, вызываемой диуретиками. Сочетание ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком оказывает синергетический эффект, а также уменьшает риск развития гипокалиемии, вызванной диуретиком.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В двух клинических исследованиях ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучали пользу комбинирования препаратов иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. В исследование ONTARGET включались пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или пациенты с диабетом 2 типа с выявленным органическим поражением. В VA NEPHRON-D были включены пациенты с диабетом типа 2 и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили каких-либо достоверных преимуществ на клинические исходы со стороны почек, сердечно-сосудистой системы или с точки зрения смертности, в то время как наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические параметры, данные результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - исследование, целью которого было проверить преимущество добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или обоими типами заболеваний. Исследование было прекращено досрочно из-за повышения риска неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт наиболее часто наблюдались в группе с алискиреном, чем в группе с плацебо. Также побочные эффекты и серьезные нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотония и почечная дисфункция) чаще отмечались в группе с алискиреном, чем в группе с плацебо.

Немеланомный рак кожи. На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлоротиазидом и НМРК. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8 629 случаев плоскоклеточного рака, соответствующих 1 430 833 и 172 462 контрольным группам населения, соответственно. Использование высоких доз гидрохлоротиазида (кумулятивно $\geq 50\,000$ мг) было связано со скорректированным OR в 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для плоскоклеточного рака. Четкая взаимосвязь доза-ответ наблюдалась как для базальноклеточной карциномы, так и для плоскоклеточного рака. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (SCC) и воздействием HCTZ: 633 случая рака губы были сопоставлены с 63 067 контрольными группами населения, используя стратегию выборки с учетом риска. Зависимость кумулятивная доза-ответ была продемонстрирована со скорректированным значением OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), увеличивающимся до OR 3,9 (3,0-4,9) для высокой кумулятивной дозы ($\sim 25\,000$ мг) и OR 7,7 (5,7-10,5) для самой высокой кумулятивной дозы ($\sim 100\,000$ мг) (см. также раздел 4.4).

5.2 Фармакокинетические свойства

Рамиприл

Абсорбция

09.02.2023

Для док. ментис
Стр 17 из 20

После приема внутрь рамиприл быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, пик концентрации рамиприла в плазме достигается в течение одного часа. Благодаря выведению с мочой степень поглощения препарата составляет как минимум 56 % и существенно не зависит от наличия пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального приема 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет 45 %.

Пик концентрации рамиприлата в плазме, единственного активного метаболита рамиприла, достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. Постоянные концентрации рамиприлата в плазме после приема однократной дозы в сутки рамиприла достигаются примерно на четвертый день лечения.

Распределение

Около 73 % рамиприла и 56 % рамиприлата связываются с белками плазмы крови.

Метаболизм

Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата и эфира дикетопиперазина, дикетопиперазиновой кислоты, глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

Выведение

Выведение метаболитов осуществляется, в основном, через почки. Концентрации рамиприлата в плазме снижаются полифазным образом. Терминальная стадия его выведения длительная при очень низкой концентрации в плазме, из-за мощного, насыщающегося связывания с АПФ и медленной диссоциации с ферментом. После нескольких приемов однократной суточной дозы рамиприла, период полувыведения составляет 13 - 17 часов для доз 5 - 10 мг и более длительный для доз 1,25 - 2,5 мг. Это различие связано со способностью насыщаемости фермента связывать рамиприлат. При однократном приеме уровень рамиприла и его метаболитов не определяется в грудном молоке. Эффект после применения нескольких доз не известен.

Пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2)

Почечная экскреция рамиприлата снижается у пациентов с нарушенной функцией почек и его почечное выведение пропорционально связано с клиренсом креатинина. Это приводит к повышенной концентрации рамиприлата в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2)

У пациентов с нарушениями функции печени, метаболизм рамиприла в рамиприлат более длительный в связи со снижением активности печеночных эстераз; плазменные уровни рамиприла у таких пациентов увеличены. Пик концентрации рамиприлата у пациентов с печеночной недостаточностью, однако, не отличается от пика концентрации у пациентов с нормальной функцией печени.

Гидрохлоротиазид

Абсорбция

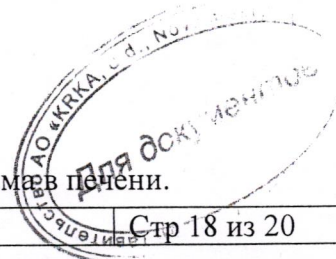
После приема внутрь приблизительно 70 % гидрохлоротиазида абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Пик концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5 - 5 часов.

Распределение

Связывание гидрохлоротиазида с белками плазмы составляет 40 %.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид подвергается незначительному процессу метаболизма в печени.



Выведение

Гидрохлоротиазид выводится через почки почти полностью ($> 95\%$) в неизмененном виде; от 50 до 70 % однократной дозы выводится в течение 24 часов. Период полувыведения составляет от 5 до 6 часов.

Пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2)

Почечная экскреция гидрохлоротиазида снижается у пациентов с нарушенной функцией почек и его почечное выведение пропорционально связано с клиренсом креатинина. Это приводит к повышенной концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.2)

У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлоротиазида существенно не изменялась. Фармакокинетика гидрохлоротиазида не изучалась у пациентов с сердечной недостаточностью.

Рамиприл и гидрохлоротиазид

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида не влияет на биодоступность. Фиксированная комбинация 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида может биоэквивалентно рассматриваться как комбинация, состоящая из 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида по отдельности.

5.3 Данные доклинической безопасности

В экспериментах на крысах и мышах комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида в дозах, достигающих 10000 мг/кг, не вызывала токсических эффектов. В экспериментах с многократными дозами на крысах и обезьянах были лишь выявлены нарушения электролитного баланса. Мутагенность и карциногенность комбинации не исследовались, т.к. индивидуальные компоненты не считались опасными.

В экспериментах по репродуктивной токсичности на крысах и кроликах было показано, что комбинация является несколько более токсичной, чем ее индивидуальные компоненты, однако, ни в одном исследовании не было выявлено тератогенных свойств комбинации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат
Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Крахмал прежелатинизированный
Натрия стеарилфумарат

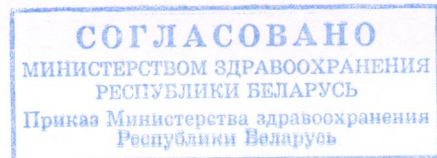
6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.





6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 4 или 12 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

