

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рамиприл Н, 5 мг+25 мг, таблетки.
Рамиприл Н, 10 мг+12,5 мг, таблетки.
Рамиприл Н, 10 мг+25 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: рамиприл и гидрохлортиазид.

Рамиприл Н, 5 мг+25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5,0 мг рамиприла и 25,0 мг гидрохлортиазида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Рамиприл Н, 10 мг+12,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10,0 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Рамиприл Н, 10 мг+25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10,0 мг рамиприла и 25,0 мг гидрохлортиазида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Рамиприл Н, 5 мг+25 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне. Таблетку можно разделить на две равные дозы.

Рамиприл Н, 10 мг+12,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

Рамиприл Н, 10 мг+25 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии.

Данная комбинация показана в качестве альтернативы одновременному приему рамиприла и гидрохлортиазида в указанных дозах, обеспечивающих адекватный контроль артериального давления у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Рамиприл Н в соответствующей дозировке следует принимать по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Взрослые

Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от состояния пациента (см. раздел 4.4) и контроля 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. Максимальная суточная доза составляет 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида.

Особые группы пациентов

Пациенты, принимающие диуретики

Пациентам, одновременно принимающим диуретики, после начала лечения следует соблюдать осторожность, так как существует риск развития гипотензии. У пациентов, принимающих диуретики, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы диуретика либо прекращении его приема до начала лечения препаратом Рамиприл Н. В случае невозможности отмены терапии диуретиком лечение следует начинать с использования наименьшей возможной дозы рамиприла (1,25 мг/сутки) в виде свободной комбинации. Впоследствии рекомендуется произвести замену на начальную дозу не более 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлортиазида в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рамиприл Н противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3).

Пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) следует назначать только самую низкую дозу фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида после монотерапии рамиприлом. Максимальные допустимые дозы составляют 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида в сутки (даным пациентам нельзя назначать Рамиприл Н 10 мг/12,5 мг и Рамиприл Н 10 мг/25 мг).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени лечение следует начинать только под строгим медицинским наблюдением; максимальная суточная доза составляет 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлортиазида. Применение препаратов Рамиприл Н 10 мг/12,5 мг и Рамиприл Н 10 мг/25 мг у данной группы пациентов запрещено.

Рамиприл Н противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Лица пожилого возраста

Следует снизить начальные дозы и более плавно проводить последующую коррекцию доз ввиду большей вероятности развития нежелательных реакций, особенно у пациентов преклонного возраста или ослабленных пациентов (см. раздел 4.4).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность комбинации рамиприл/гидрохлортиазид у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена, поэтому применение препарата Рамиприл Н не рекомендуется.

Способ применения

Рамиприл Н рекомендуется принимать ежедневно 1 раз в день в одно и то же время, как правило, утром.

Таблетку следует проглотить, запивая достаточным количеством жидкости. Разжевывание и раскусывание не допускается.

Рамиприл Н можно принимать независимо от приема пищи, так как пища не оказывает значительного влияния на биодоступность (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к рамиприлу или к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гидрохлортиазиду или другим тиазидным диуретикам, производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата (см. разделы 4.2, 6.1);

- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или по причине приема ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II) (см. раздел 4.4);
- одновременное применение с комбинацией сакубитрил/валсартан (см. разделы 4.4, 4.5);
- экстракорпоральное лечение, в ходе которого возможен контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5);
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- грудное вскармливание (см. раздел 4.6);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин у пациентов, не находящихся на диализе) (см. раздел 4.2);
- клинически значимые нарушения электролитного баланса, которые могут усугубляться при приеме Рамиприл Н (см. раздел 4.4);
- тяжелая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия;
- одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые группы пациентов

Беременность

Во время беременности не следует начинать терапию ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, или антагонистами рецепторов ангиотензина II. Если терапия ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II не считается необходимой, пациенткам, планирующим беременность, необходимо назначить альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При диагностированной беременности лечение ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Пациенты с высоким риском артериальной гипотензии

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Пациенты с повышенной активностью РААС подвергаются риску резко выраженного снижения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие ингибирования АПФ, особенно при первом совместном приеме препаратов группы ингибиторов АПФ и диуретиков или при увеличении начальной дозы. Повышение активности РААС, требующее медицинского наблюдения (включая контроль артериального давления), может наблюдаться у следующих пациентов:

- пациенты с тяжелой артериальной гипертензией;
- пациенты с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью;
- пациенты с гемодинамическими нарушениями притока или оттока крови из левого желудочка (например, стеноз аортального или митрального клапана);
- пациенты с односторонним стенозом почечной артерии со второй функционирующей почкой;
- пациенты с явным или скрытым нарушением водно-электролитного баланса (в том числе пациенты, принимающие диуретики);
- пациенты с циррозом печени и/или асцитом;
- пациенты, подвергающиеся обширному хирургическому вмешательству, или во время проведения анестезии препаратами, вызывающими артериальную гипотензию.

До начала лечения рекомендуется провести коррекцию обезвоживания, восполнение дефицита солей (однако у больных с сердечной недостаточностью должны быть тщательно взвешены с учетом риска перегрузки объемом).

Пациенты с риском сердечной или церебральной ишемии в случае острой гипотензии

Начало терапии требует строгого врачебного контроля.

Первичный гиперальдостеронизм

Комбинация рамиприл/гидрохлортиазид не является предпочтительным методом лечения первичного гиперальдостеронизма. Если рамиприл совместно с гидрохлортиазидом применяется у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, требуется мониторинг уровня калия в крови.

Пациенты пожилого возраста

См. раздел 4.2.

Пациенты с заболеваниями печени

Нарушения электролитного баланса вследствие терапии диуретиками, в том числе гидрохлортиазидом, могут приводить к печеночной энцефалопатии у пациентов с заболеваниями печени.

Хирургические вмешательства

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

Мониторинг функции почек

Необходимо контролировать функцию почек до и во время лечения, а также при корректировке дозы 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 декомпенсированной сердечной недостаточностью, а также у пациентов после трансплантации почек, или при реноваскулярной гипертензии, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тиазидные диуретики могут вызывать внезапную уремию. Также у пациентов со сниженной функцией почек могут наблюдаться кумулятивные эффекты действующих веществ. При прогрессировании почечной недостаточности, о котором свидетельствует повышение уровня остаточного азота, необходимо рассмотреть возможность отмены терапии диуретиками (см. раздел 4.3).

Нарушения электролитного баланса

Как и во всех случаях терапии диуретиками, при применении Рамиприл Н следует проводить периодический контроль уровня электролитов в сыворотке крови. Тиазидные диуретики, в том числе и гидрохлортиазид, могут вызвать нарушения водного или электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Несмотря на то, что при применении тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия, терапия рамиприлом может уменьшить выраженность гипокалиемии, вызванной диуретиком. Риск развития гипокалиемии повышен у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, у пациентов с недостаточным потреблением электролитов и у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами или адренокортикотропным гормоном (АКТГ) (см. раздел 4.5).

Первое определение уровня калия в плазме крови 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 пациентам необходимо регулярно сдавать анализы. Особое внимание следует уделять пожилым пациентам и пациентам с циррозом печени – они должны сдавать анализы чаще. Тиазидные диуретики могут повысить почечную экскрецию магния, что может привести к гипомagneмии.

Мониторинг уровня электролитов: гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. Обычно у пациентов с нормальной функцией почек эффект незначительный. Пациентам с риском развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты пожилого возраста (в возрасте старше 70 лет), пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом или пациенты, принимающие соли калия, калийсберегающие диуретики и другие препараты, которые могут вызвать повышение уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол и особенно антагонисты альдостерона или антагонисты рецепторов ангиотензина II), пациенты с обезвоживанием, с острой сердечной недостаточностью, с метаболическим ацидозом. При необходимости одновременного приема вышеуказанных препаратов рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Мониторинг уровня электролитов: гипонатриемия

У некоторых пациентов, принимавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) с последующей гипонатриемией. Рекомендуется регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке у пациентов пожилого возраста и других пациентов с риском развития гипонатриемии.

Печеночная энцефалопатия

Нарушения электролитного баланса вследствие терапии диуретиками, в том числе гидрохлортиазидом, могут приводить к печеночной энцефалопатии у пациентов с заболеваниями печени. В случае развития печеночной энцефалопатии лечение должно быть немедленно прекращено.

Гиперкальциемия

Гидрохлортиазид стимулирует почечную реабсорбцию кальция и может приводить к гиперкальциемии. Это может повлиять на результаты теста оценки функции паращитовидной железы.

Ангioneвротический отек

Сообщалось о случаях развития ангioneвротического отека у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8). Риск развития ангioneвротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с нарушением дыхания или без него) может быть повышен у пациентов, принимающих препараты сопутствующей терапии, которые могут вызвать ангioneвротический отек, такие как ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или неприлизин (NEP) - ингибиторы (такие, как рацекадотрил). Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ и препаратов, содержащих комбинацию сакубитрил/валсартан, в связи с повышенным риском развития ангioneвротического отека (см. разделы 4.3 и 4.5).

При возникновении ангioneвротического отека применение препарата Рамиприл Н должно быть прекращено. Интенсивная терапия должна быть начата незамедлительно. Пациент должен находиться под наблюдением врача в течение как минимум 12-24 часов, с выпиской после полного разрешения симптомов.

Сообщалось о случаях развития ангioneвротического отека кишечника у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ (в том числе комбинации рамиприл/гидрохлортиазид) (см. раздел 4.8). Данные пациенты испытывали боль в животе (с тошнотой или рвотой, или без них). Симптомы ангioneвротического отека кишечника разрешаются после прекращения приема ингибитора АПФ.

Анафилактические реакции во время гипосенсибилизации

Вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается при приеме ингибиторов АПФ. Необходимо рассмотреть возможность временного прекращения приема препарата Рамиприл Н перед проведением гипосенсибилизации.

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после приема гидрохлортиазида. Отек легких в таких случаях, как правило, развивался в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлортиазида. Вначале симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение функции легких и гипотонию. При подозрении на ОРДС необходимо прекратить прием препарата Рамиприл Н и начать соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлортиазида.

Нейтропения/агранулоцитоз

Редко сообщалось о развитии нейтропении/агранулоцитоза и угнетении функции костного мозга. С целью обнаружения лейкопении рекомендуется контролировать уровень лейкоцитов в крови. Более частый мониторинг рекомендуется в начальной фазе лечения, у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов с сопутствующим диффузным поражением соединительной ткани (например, красной волчанкой или склеродермией), а также у всех пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать изменения формулы крови (см. разделы 4.5 и 4.8).

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид и другие производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектами полей зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения или боль в глазах и чаще всего возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлортиазида. При сохранении неконтролируемого повышения внутриглазного давления следует рассмотреть необходимость медикаментозного лечения или хирургического вмешательства. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы может относиться аллергия на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, у пациентов негроидной расы рамиприл может быть менее эффективен в отношении снижения артериального давления, чем у представителей других рас. Это может быть обусловлено более высокой распространенностью артериальной гипертензии с низким уровнем ренина в популяции пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Спортсмены

Гидрохлортиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Метаболические и эндокринные эффекты

При терапии тиазидными диуретиками возможно развитие нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств. Во время терапии тиазидными диуретиками существует вероятность манифестации латентного сахарного диабета.

На фоне терапии тиазидными диуретиками возможно повышение уровней холестерина и триглицеридов. У некоторых пациентов, получающих терапию тиазидными диуретиками, может развиваться гиперурикемия или острый приступ подагры.

Кашель

Сообщалось о возникновении кашля при применении ингибиторов АПФ. Кашель, как правило, непродуктивный, стойкий и прекращается после отмены препарата. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать возможность кашля, вызванного ингибиторами АПФ.

Другое

У пациентов с аллергией или бронхиальной астмой в анамнезе могут возникнуть реакции гиперчувствительности к гидрохлортиазиду. Сообщалось о возможности активации системной красной волчанки на фоне применения тиазидных диуретиков.

Двойная блокада РААС

Согласно имеющимся данным, одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому назначение комбинации ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II или алискирена, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). В случае необходимости применения двойной блокады РААС ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии тщательного мониторинга функции почек, уровня артериального давления и электролитов.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует назначать одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Немеланомный рак кожи

В ходе двух эпидемиологических исследований на основании данных Датского национального регистра онкологических заболеваний было выявлено повышение риска развития немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) после применения более высоких суммарных доз гидрохлортиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может расцениваться как возможный механизм развития НМРК.

Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, необходимости регулярного осмотра 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 времени пребывания на солнце и под воздействием УФ-лучей, а также применение солнцезащитных средств в период пребывания на солнце. Любые подозрительные изменения кожи следует незамедлительно исследовать, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, может потребоваться пересмотр необходимости применения гидрохлортиазида (см. также раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Рамиприл Н содержит лактозы моногидрат. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой возникновения таких нежелательных реакций, как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в т.ч. острая почечная недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Противопоказанные комбинации

Одновременное применение ингибиторов АПФ и препаратов, содержащих комбинацию сакубитрил/валсартан, противопоказано в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Прием рамиприла следует начинать только спустя 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Принимать сакубитрил/валсартан следует не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Рамиприл Н.

Экстракорпоральные методы лечения, при которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, в частности, диализ или гемофильтрация с использованием высокопроницаемых мембран (например, полиакрилонитрильные мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстрана сульфата, связаны с высоким риском развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). При необходимости проведения данных процедур следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или приема других антигипертензивных препаратов.

Комбинации, требующие мер предосторожности при применении

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (в том числе антагонисты рецепторов ангиотензина II, триметоприм и его комбинация с сульфаметоксазолом в фиксированной дозе, такролимус, циклоспорин): возможно развитие гиперкалиемии, следовательно необходим тщательный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Антигипертензивные препараты (например, диуретики) и другие препараты, снижающие артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): возможно увеличение риска снижения артериального давления (см. раздел 4.2 «Пациенты, принимающие диуретики»).

Сосудосуживающие симпатомиметики и другие вещества (адреналин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла: рекомендуется контроль артериального давления. Кроме того, сосудосуживающий эффект симпатомиметиков может быть снижен приемом гидрохлортиазида.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие препараты, влияющие на результаты анализа крови: возрастает вероятность развития гематологических реакций (см. раздел 4.4).

Соли лития: ингибиторы АПФ могут снижать выведение лития и, следовательно, повышать его токсичность. Необходимо контролировать уровень лития. Одновременное применение тиазидных диуретиков может повышать риск токсичности лития, поэтому совместное применение рамиприла и гидрохлортиазида с литием не рекомендуется.

Противодиабетические препараты, включая инсулин: возможно возникновение гипогликемических состояний. Гидрохлортиазид может ослаблять действие противодиабетических препаратов. Рекомендуется проводить тщательный контроль уровня глюкозы в крови на начальном этапе совместного применения препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота: возможно ослабление гипотензивного эффекта рамиприла. Одновременный прием ингибиторов АПФ и НПВП может увеличить риск развития почечной недостаточности и повышения уровня калия в крови.

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

Кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин В, карбенексолон, препараты, содержащие большие количества корня солодки, слабительные средства (в случае длительного применения), другие калийуретические или препараты, снижающие уровень калия в сыворотке крови: повышенный риск развития гипокалиемии.

Препараты наперстянки, препараты, удлиняющие интервал QT, антиаритмические препараты: при нарушениях электролитного баланса (например, гипокалиемии, гипомagneмии) может наблюдаться усиление проаритмического или ослабление антиаритмического действия.

Метилдопа: риск развития гемолиза.

Колестирамин и другие ионообменные препараты, вводимые энтерально: снижение абсорбции гидрохлортиазида. Сульфаниламидные диуретики следует принимать, как минимум, за час до или 4-6 часов после приема данных препаратов.

Курареподобные миорелаксанты: возможно усиление и продление эффекта мышечного расслабления.

Соли кальция и препараты, повышающие уровень кальция в крови: в случае одновременного применения гидрохлортиазида следует ожидать повышение сывороточного уровня кальция, поэтому требуется мониторинг уровня кальция в крови.

Карбамазепин: риск развития гипонатриемии вследствие аддитивного эффекта гидрохлортиазида.

Йодсодержащие контрастные вещества: в случае дегидратации, вызванной диуретиками, в том числе гидрохлортиазидом, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, в частности, при применении клинически значимых доз йодсодержащих контрастных веществ.

Пенициллин: гидрохлортиазид выводится через дистальные отделы почечных канальцев и снижает выведение пенициллина.

Хинин: гидрохлортиазид снижает выведение хинина.

Гепарин: при совместном применении ингибитора АПФ и гепарина может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контроль уровня калия в сыворотке крови.

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

Ингибиторы неприлизина: сообщалось о повышенном риске возникновения ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина, например, рацекадотрила (см. раздел 4.4).

Сакубитрил/валсартан: одновременный прием ингибиторов АПФ и сакубитрила/валсартана противопоказан, так как это увеличивает риск развития ангионевротического отека.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение Рамиприл Н в первом триместре беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Применение Рамиприл Н во втором и третьем триместрах беременности противопоказано (см. раздел 4.3).

Беременность

Рамиприл

Эпидемиологические данные о риске тератогенности при воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности неоднозначны, но нельзя исключать небольшое повышение риска. Пациенткам, планирующим беременность, необходимо назначить альтернативную антигипертензивную терапию с доказанной безопасностью при беременности, за исключением случаев, когда применение ингибиторов АПФ является обоснованно необходимым. При выявлении беременности лечение ингибиторами АПФ необходимо немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ/антагонистов ангиотензина II во втором и третьем триместрах беременности может приводить к развитию токсических эффектов в отношении плода человека (почечная недостаточность, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и новорожденного ребенка (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае, если прием ингибиторов АПФ осуществляется во время второго триместра беременности, рекомендуется проводить ультразвуковую оценку функции почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под пристальным наблюдением для своевременного выявления гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида в течение беременности ограничен, особенно в течение первого триместра беременности. Гидрохлортиазид в случаях продолжительного применения в течение второго и третьего триместров беременности может вызывать ухудшение фетоплацентарного кровотока и приводить к задержке развития плода. Сообщалось о редких случаях гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных, матери которых принимали гидрохлортиазид в последние недели беременности. Гидрохлортиазид может вызывать уменьшение объема плазмы и ухудшение маточно-плацентарного кровотока.

Лактация

Применение препарата Рамиприл Н при грудном вскармливании противопоказано.

Рамиприл и гидрохлортиазид выделяются с грудным молоком в достаточном количестве для оказания эффекта на ребенка при использовании терапевтических доз рамиприла/гидрохлортиазида во время кормления грудью.

Рамиприл

Данных о применении рамиприла во время грудного вскармливания недостаточно, поэтому в этот период рекомендуется использовать антигипертензивные препараты с известным профилем безопасности во время грудного вскармливания, особенно при кормлении грудью новорожденного или недоношенного ребенка.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид выделяется с грудным молоком. Применение тиазидов во время кормления грудью ассоциировалось с уменьшением или даже подавлением лактации. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к производным сульфонида, гипокалиемии и ядерной желтухи у новорожденного.

Из-за возможности серьезных реакций у детей, связанных с воздействием обоих активных веществ, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии с учетом значимости терапии для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции (например, головокружение), возникающие в начале приема препарата, могут ухудшить способность пациента концентрироваться и реагировать, а значит могут представлять риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении автомобилем или другой техникой).

Не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами в течение нескольких часов после приема первой дозы или при повышении последующих доз.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности комбинации рамиприл/гидрохлортиазид включает нежелательные реакции, возникающие на фоне гипотензии и/или обезвоживания в связи с увеличением диуреза. Рамиприл может вызывать стойкий сухой кашель, а гидрохлортиазид может приводить к нарушению метаболизма глюкозы, липидов и мочевой кислоты. Два действующих вещества оказывают противоположное действие на уровень калия в плазме крови. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек или анафилактические реакции, почечную или печеночную недостаточность, панкреатит, тяжелые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже и распределены по системно-органным классам и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Снижение количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, снижение уровня гемоглобина, гемолитическая анемия
	Частота неизвестна	Угнетение функции костного мозга, нейтропения, включая агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия. Гемоконцентрация на фоне гиповолемии
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактические или анафилактоидные реакции на рамиприл или гидрохлортиазид, увеличение количества антинуклеарных антител
Эндокринные нарушения	Частота неизвестна	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ)
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Неконтролируемый сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия, увеличение уровня мочевой кислоты в крови, обострение подагры, увеличение уровня холестерина и/или триглицеридов в крови в связи с приемом гидрохлортиазида
	Нечасто	Анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия, жажда в связи с приемом гидрохлортиазида
	Очень редко	Гиперкалиемия в связи с приемом рамиприла
	Частота неизвестна	Гипонатриемия, глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, дегидратация в связи с приемом гидрохлортиазида
Психические нарушения	Нечасто	Подавленное настроение, апатия, тревожность, нервозность, нарушения сна, сонливость
	Частота неизвестна	Спутанность сознания, беспокойство, нарушение концентрации внимания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Нечасто	Вертиго, парестезии, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения, агевзия, дисгевзия
	Частота неизвестна	Церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, нарушение психомоторных навыков, паросмия
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	Частота неизвестна	Ксантопсия, уменьшение слезотечения, вызванное приемом гидрохлортиазида, острая миопия, вторичная острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот в связи с приемом гидрохлортиазида
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Тиннитус
	Частота неизвестна	Нарушения слуха
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Ишемия миокарда, в том числе стенокардия, тахикардия, аритмия, сердцебиение, периферические отеки
	Частота неизвестна	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, гиперемия
	Частота неизвестна	Тромбоз в связи с тяжелым недостатком жидкости, сосудистый стеноз, гипоперфузия, синдром Рейно, васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Сухой раздражающий кашель, бронхит
	Нечасто	Синусит, одышка, заложенность носа
	Очень редко	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4)
	Частота неизвестна	Бронхоспазм, включая астму, аллергический альвеолит, некардиогенный отек легких в связи с приемом гидрохлортиазида
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Воспаление желудочно-кишечного тракта, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запоры, гингивит в связи с приемом гидрохлортиазида
	Очень редко	Рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, боли в верхней части живота, сухость во рту
	Частота неизвестна	Панкреатит (о случаях летального исхода сообщалось исключительно в связи с приемом ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, сиалоаденит в связи с приемом гидрохлортиазида
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался в исключительных случаях), увеличение уровня печеночных ферментов и/или билирубина, калькулезный холецистит в связи с приемом гидрохлортиазида
	Частота неизвестна	Острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные повреждения

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Ангioneвротический отек: в исключительных случаях обструкция дыхательных путей в результате ангионевротического отека может приводить к летальному исходу; псориазоподобный дерматит, гипергидроз, сыпь, в частности, макулопапулезная, зуд, алопеция
	Частота неизвестна	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 гидрохлортиазида
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Миалгия
	Частота неизвестна	Артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, костно-мышечная скованность, тетания в связи с приемом гидрохлортиазида
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление диуреза, увеличение уровня мочевины и креатинина в крови
	Частота неизвестна	Ухудшение предшествующей протеинурии, интерстициальный нефрит в связи с приемом гидрохлортиазида
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Транзиторная эректильная дисфункция
	Частота неизвестна	Снижение либидо, гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость, астения
	Нечасто	Боль в груди, лихорадка

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

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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства-члена Евразийского экономического союза:

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 242-00-29; факс +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать повышенную периферическую вазодилатацию (сопровождающуюся выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардию, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность, нарушение сердечного ритма, нарушение сознания (включая кому), судороги, парезы, паралитический илеус.

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

Лечение

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, лечение симптоматическое и поддерживающее. Терапевтические меры включают первичную детоксикацию (промывание желудка, назначение адсорбентов) и меры по восстановлению стабильной гемодинамики (введение альфа₁-адренергических агонистов или ангиотензина II (ангиотензинамид)). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится путем диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в комбинации с диуретиками.

Код АТХ: C09BA05.

Механизм действия

Рамиприл

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: ангиотензинпревращающий фермент, кининаза II). В плазме крови и тканях АПФ катализирует переход ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и расщепление активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и повышение активности брадикинина приводит к вазодилатации.

Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, в связи с этим рамиприлат вызывает снижение секреции альдостерона.

Общий ответ на монотерапию ингибиторами АПФ ниже у темнокожих пациентов с гипертензией (популяция с низким уровнем ренина), чем у пациентов других рас.

Гидрохлортиазид

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

Фармакодинамические эффекты

Рамиприл

Применение рамиприла вызывает выраженное уменьшение периферического артериального сопротивления. Как правило, изменений в почечном кровотоке и скорости гломерулярной фильтрации не наблюдается. Прием рамиприла вызывает у пациентов с артериальной гипертензией снижение артериального давления в положении лежа и стоя без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов заметный гипотензивный эффект наступает через 1-2 часа после приема внутрь однократной дозы. Максимальный эффект от однократной дозы достигается через 3-6 часов после приема внутрь. Гипотензивное действие однократной дозы обычно длится в течение 24 часов.

Максимальный гипотензивный эффект при непрерывном лечении рамиприлом, как правило, наступает через 3-4 недели. Было показано, что гипотензивный эффект при долгосрочной терапии сохраняется в течение 2 лет.

Резкое прекращение приема рамиприла не приводит к быстрому чрезмерному повышению артериального давления.

Гидрохлортиазид

При приеме гидрохлортиазида диурез начинается в течение 2 часов, а максимальный эффект достигается приблизительно через 4 часа после приема, в то время как действие сохраняется в течение приблизительно 6-12 часов. Начало антигипертензивного эффекта проявляется через 3-4 дня и может сохраняться до недели после прекращения лечения.

Гипотензивный эффект сопровождается небольшим увеличением фильтрационной фракции, почечно-сосудистой резистентности и активности ренина плазмы.

Клиническая эффективность и безопасность

Одновременное применение рамиприла и гидрохлортиазида

В клинических испытаниях комбинация имела более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с монотерапией рамиприлом и гидрохлортиазидом. Предположительно, в результате блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при совместном применении рамиприла и гидрохлортиазида есть тенденция к компенсации потери калия, вызываемой диуретиками. Сочетание ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком оказывает синергический эффект, а также уменьшает риск развития гипокалиемии, вызванной диуретиком.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях («ONTARGET» [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] и «VA NEPHRON-D» [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) изучалось одновременное применение ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней.

Исследование VA NEPHRON-D проводилось с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функцию почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты могут быть экстраполированы на другие ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Поэтому ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не должны одновременно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoint) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или к антагонистам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще, чем в группе плацебо, наблюдались нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Немеланомный рак кожи

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8 629 случаев плоскоклеточной карциномы, в контрольной группе из 1 430 833 и 172 462 случаев, соответственно. Применение высоких доз гидрохлортиазида (суммарная доза ≥ 50000 мг) характеризовалось следующим скорректированным соотношением шансов 1,29 (95% доверительный интервал: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95 % ДИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. Выявленная кумулятивная зависимость доза-эффект была определена как для базальноклеточной карциномы, так и для плоскоклеточной карциномы. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы (плоскоклеточной карциномой) и воздействием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы соответствовали контрольной группе из 63 067 случаев (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Была обнаружена кумулятивная зависимость доза-эффект с скорректированным соотношением шансов 2,1 (95 % ДИ: 1,7-2,6). При высокой экспозиции (~ 25 000 мг) показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9), при самой высокой кумулятивной дозе (~ 100 000 мг) до 7,7 (5,7-10,5) (см. также раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Рамиприл

Абсорбция

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте: максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение часа. Уровень абсорбции составляет не менее 56 % принятой дозы, практически не зависит от наличия пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет 45 %. Максимальная плазменная концентрация рамиприлата, единственного активного метаболита рамиприла, достигается через 2-4 ч после приема рамиприла. Постоянная плазменная концентрация рамиприлата после ежедневного приема обычных доз рамиприла достигается приблизительно на четвертый день лечения.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет около 73 % для рамиприла и около 56 % для рамиприлата.

Биотрансформация

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

Элиминация

Выведение метаболитов осуществляется преимущественно почками.

Выведение рамиприлата осуществляется в несколько фаз. Ввиду активности рамиприлата, насыщаемого связывания с АПФ и слабой диссоциации с этим ферментом конечная фаза выведения рамиприлата является длительной при очень низких его концентрациях в плазме.

После повторного приема 5-10 мг рамиприла в сутки эффективный период полувыведения составлял 13-17 ч и был более длительным при приеме низких доз 1,25-2,5 мг. Такое различие обусловлено насыщаемой способностью АПФ связывать рамиприлат.

После однократного приема внутрь, уровень рамиприла и его метаболитов в грудном молоке были ниже предела количественного определения. Однако при многократном приеме эффект неизвестен.

Особенности фармакокинетики у особых групп пациентов

Почечная недостаточность (см. раздел 4.2)

Почечная экскреция рамиприлата снижается у пациентов с нарушенной функцией почек. Почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к

увеличению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность (см. раздел 4.2)

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприла в рамиприлат более длительный в связи со снижением активности печеночных эстераз. Плазменные уровни рамиприла у таких пациентов увеличены. Максимальные концентрации рамиприлата у пациентов с печеночной недостаточностью, однако, не отличаются от максимальных концентраций у пациентов с нормальной функцией печени.

Гидрохлортиазид

Абсорбция

После приема внутрь приблизительно 70 % гидрохлортиазида абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация гидрохлортиазида в плазме крови достигается через 1,5-5 часов.

Распределение

Связывание гидрохлортиазида с белками плазмы составляет 40 %.

Биотрансформация

Гидрохлортиазид подвергается незначительному метаболизму в печени.

Элиминация

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

Особенности фармакокинетики у особых групп пациентов

Почечная недостаточность (см. раздел 4.2)

Почечная экскреция гидрохлортиазида снижается у пациентов с нарушенной функцией почек. Почечный клиренс гидрохлортиазида пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к увеличению плазменной концентрации гидрохлортиазида, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность (см. раздел 4.2)

У пациентов с нарушением функции печени фармакокинетика гидрохлортиазида существенно не изменялась. Фармакокинетика гидрохлортиазида не изучалась у пациентов с сердечной недостаточностью.

Рамиприл и гидрохлортиазид

Одновременное применение рамиприла и гидрохлортиазида не влияет на биодоступность отдельных компонентов. Фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлортиазида биоэквивалентна препаратам, содержащим действующие вещества по отдельности.

5.3. Данные доклинической безопасности

У крыс и мышей комбинация рамиприла и гидрохлортиазида не вызывала острых токсических эффектов в дозах до 10000 мг/кг массы тела.

Исследования токсичности повторных доз на крысах и обезьянах выявили только нарушения электролитного баланса.

Исследований мутагенного и канцерогенного потенциала комбинации не проводилось, так как исследования отдельных компонентов показали отсутствие риска.

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах и кроликах было показано, что комбинация является несколько более токсичной, чем отдельные компоненты, однако, ни в одном исследовании не было выявлено тератогенных эффектов комбинации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 101)

Крахмал кукурузный
Кроскармеллоза натрия (Е 468)
Повидон К30
Натрия стеарил фумарат
Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной белого цвета и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой. Каждые 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещены в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология»

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by.

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рамиприл Н доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://www.rceth.by/>