

## **Склад**

*діючі речовини:* раміприл/амлодипін;

1 капсула містить раміприлу 10 мг та амлодипіну 10 мг (що відповідає амлодипіну бесилату 13,868 мг);

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат безводний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований низької вологості, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію стеарилфумарат;

оболонка капсули: заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), желатин.

## **Лікарська форма**

Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули, розмір № 1; кришка: непрозора, коричневого кольору; корпус: непрозорий, білого кольору; вміст капсул: порошок білого або майже білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатор кальцієвих каналів.  
Код АТС C09B B07.

## **Фармакодинаміка**

Раміприл.

*Механізм дії.* Раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворюючий фермент; кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор) ангіотензин II, а також розщеплення активного вазодилататора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розщеплення брадикініну призводить до розширення кровоносних судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, внаслідок дії раміприлату секреція альдостерону зменшується. Середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту) у

пацієнтів з артеріальною гіпертензією негроїдної раси афро-карибського походження (зазвичай у цій популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією має місце низька концентрація реніну) була нижчою порівняно з представниками інших рас.

*Фармакодинамічні ефекти. Антигіпертензивні властивості.* Застосування раміприлу спричинює виражене зниження периферичного артеріального опору. Загалом нирковий плазмоток і швидкість клубочкової фільтрації істотно не змінюються. Застосування раміприлу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску в положенні лежачи і стоячи, без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень. У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після перорального прийому однократної дози препарату проявляється через 1–2 години. Максимальний ефект після прийому однократної дози препарату, як правило, досягається через 3–6 годин. Антигіпертензивний ефект однократної дози препарату зазвичай триває 24 години.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається через 3–4 тижні. Показано, що при довготривалій терапії він зберігається впродовж 2 років. У відповідь на різке припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого і надмірного («рикошетного») підвищення артеріального тиску.

### Амлодипін.

*Механізм дії.* Амлодипін - інгібітор потоку іонів кальцію дигідропіридинової групи (блокатор повільних каналів, чи антагоніст іонів кальцію), який сповільнює трансмембранний потік іонів кальцію в гладенькій мускулатурі серця та судин.

Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямим розслаблюючим ефектом на гладенькі м'язи судин. Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії повністю не встановлений, але відомо, що амлодипін зменшує загальну ішемію міокарда двома наступними шляхами:

1. Амлодипін розширює периферійні артеріоли і, таким чином, зменшує загальний периферійний опір (післянавантаження), який долає серце при роботі. Оскільки частота серцевих скорочень залишається постійною, таке зменшення навантаження на серце спричинює зменшення споживання енергії міокардом і його потребу в кисні.
2. Механізм дії амлодипіну, ймовірно, включає також розширення основних коронарних артерій та коронарних артеріол як у здорових, так і в ішемічних ділянках. Така дилатація збільшує доставку кисню в міокард у пацієнтів зі спазмом коронарних артерій (варіантна стенокардія чи стенокардія

Принцметала).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом дози препарату один раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску як в положенні лежачи, так і стоячи впродовж 24годин. Через повільний початок дії прийом амлодипіну не спричинює різкого зниження артеріального тиску.

Амлодипін не зумовлює будь-які побічні метаболічні ефекти чи зміни концентрації ліпідів у плазмі крові та придатний для застосування у пацієнтів з бронхіальною астмою, цукровим діабетом та подагрою.

## **Фармакокінетика**

### Раміприл.

*Абсорбція.* Після перорального застосування раміприл швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті: максимальна концентрація раміприлу в плазмі крові досягається впродовж однієї години. Як видно з показника виведення з сечею, ступінь абсорбції препарату становить щонайменше 56 % та значуще не залежить від наявності їжі в шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому раміприлу в дозі 2,5 та 5 мг становить 45 %. Максимальна концентрація в плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягається через 2–4 години після прийому раміприлу. Рівноважна концентрація раміприлату в плазмі крові після застосування раміприлу в звичайному дозуванні один раз на добу досягається приблизно на четвертий день лікування.

*Розподіл.* Зв'язування раміприлу з білками сироватки крові становить приблизно 73 %, а раміприлату - приблизно 56 %.

*Метаболізм.* Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату та дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти, а також до глюкуронідів раміприлу та раміприлату.

*Виведення.* Виводяться метаболіти переважно нирками. Концентрація раміприлату в плазмі крові знижується поліфазно. Через інтенсивне насичуване зв'язування з АПФ та повільну дисоціацію з ферментом раміприлату притаманне подовження фази кінцевого виведення при дуже низьких концентраціях в плазмі. Після багатократного прийому раміприлу один раз на добу ефективний період напіввиведення раміприлату становить 13–17 годин при застосуванні препарату в дозі 5–10 мг та є довшим при застосуванні нижчих доз - 1,25–2,5 мг. Така відмінність зумовлена насичуваною здатністю ферменту зв'язувати раміприлат. Після однократного перорального прийому дози раміприл та його метаболіти не

визначаються в грудному молоці. Однак ефект багатократних доз препарату невідомий.

*Пацієнти з порушенням функції нирок* (розділ «Спосіб застосування та дози»). Виведення раміприлату нирками є зниженим у пацієнтів з порушенням функції нирок, а нирковий кліренс раміприлату є пропорційним кліренсу креатиніну. Внаслідок цього підвищується концентрація раміприлату в плазмі крові, що знижується значно повільніше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

*Пацієнти з порушенням функції печінки* (розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції печінки метаболізм раміприлату є сповільненим через знижену активність печінкових естераз, а концентрація раміприлату в плазмі крові у таких пацієнтів є підвищеною. Проте максимальна концентрація раміприлату в таких пацієнтів не відрізняється від такої у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

*Лактація*. Після однократного перорального прийому раміприлату в дозі 10 мг в грудному молоці він не визначається. Однак ефект багатократних доз препарату невідомий.

*Педіатрична популяція*. Фармакокінетичний профіль раміприлату вивчався у 30 пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією віком від 2 до 16 років та з масою тіла  $\geq 10$  кг. Після прийому раміприлату в дозуванні від 0,05 до 0,2 мг/кг він швидко та в значній мірі метаболізувався до раміприлату. Максимальна концентрація раміприлату в плазмі крові досягалась впродовж 2–3 годин.

Кліренс раміприлату в значній мірі корелював з логарифмами значень маси тіла ( $p < 0,01$ ), а також з дозами ( $p < 0,001$ ). Кліренс та об'єм розподілу зростав зі збільшенням віку дітей у кожній з груп дозування. Після прийому дози 0,05 мг/кг у дітей рівні експозиції були порівнянними з такими у дорослих, які отримували раміприлат в дозі 5 мг. Після прийому дози 0,2 мг/кг у дітей рівні експозиції були вищими, ніж у дорослих, що отримували максимальну рекомендовану дозу 10 мг на добу.

#### Амлодипін.

*Абсорбція, розподіл, зв'язування з білками плазми крові*. Після перорального застосування в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальних концентрацій в крові через 6–12 годин після прийому. Розраховано, що абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження в умовах *in vitro* показали,

що приблизно 97,5 % циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

На біодоступність амлодипіну не впливає прийом їжі.

*Біотрансформація/виведення.* Кінцевий період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35–50 годин та є сталим при застосуванні препарату один раз на добу. Амлодипін в значній мірі метаболізується в печінці до неактивних метаболітів та виводиться з сечею у вигляді незміненої сполуки (10 %) та метаболітів (60 %).

*Застосування при порушенні функції печінки.* Стосовно застосування амлодипіну пацієнтам з порушенням функції печінки є дуже обмежені клінічні дані. У пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що зумовлює подовження періоду напіввиведення та збільшення AUC приблизно до 40–60 %.

*Застосування пацієнтам похилого віку.* Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну в плазмі крові є подібним у пацієнтів похилого віку та у більш молодих пацієнтів. У пацієнтів похилого віку спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що зумовлює збільшення AUC та періоду напіввиведення. Збільшення AUC та періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідає очікуванню показникам для досліджуваних вікових груп пацієнтів.

*Застосування у дітей.* У популяційному дослідженні з вивченням фармакокінетики взяло участь 74 дитини з артеріальною гіпертензією віком від 1 до 17 років (34 пацієнти були віком від 6 до 12 років та 28 пацієнтів - віком від 13 до 17 років), які отримували амлодипін в дозі від 1,25 до 20 мг один або два рази на добу. У дітей віком від 6 до 12 років та у підлітків віком від 13 до 17 років звичайний кліренс при пероральному прийомі препарату (CL/F) становив 22,5 та 27,4 л/год відповідно у хлопців і 16,4 та 21,3 л/год відповідно у дівчат. Виявлена значна варіабельність в експозиції між окремими особами. Дані щодо дітей віком до 6 років обмежені.

## **Показання**

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється раміприлом та амлодипіном при одночасному їх застосуванні у тій же дозі, що і в комбінації.

## **Протипоказання**

- Гіперчутливість до раміприлу, амлодипіну, інших інгібіторів АПФ, похідних дигідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Одночасне застосування препарату ТРИТАЦЕ®-А з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60мл/хв/1,73м<sup>2</sup>) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадковий, ідіопатичний або випадок виникнення ангіоневротичного набряку внаслідок прийому інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів до ангіотензину II).
- Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Значущий двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Годування груддю.
- Гіпотензивні або гемодинамічно нестабільні стани.
- Тяжка артеріальна гіпотензія.
- Шок (в тому числі кардіогенний шок).
- Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, аортальний стеноз тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
- Дитячий вік.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

### Раміприл.

Протипоказані комбінації. Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як гемодіаліз або гемофільтрація із застосуванням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, мембрани з поліакрилонітрилу) і аферез ліпопротеїнів низької щільності з використанням декстрану сульфату – через підвищений ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У випадку якщо таке лікування є необхідним, потрібно розглянути можливість використання гемодіалітичної мембрани іншого типу або застосування антигіпертензивного препарату іншого класу.

### Запобіжні заходи при застосуванні.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (в тому числі розвиток гострої ниркової недостатності), у порівнянні із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

*Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші діючі речовини, що підвищують рівень калію в плазмі крові (включаючи антагоністи рецепторів ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин).* Може виникнути гіперкаліємія, у зв'язку з чим необхідний ретельний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

*Антигіпертензивні засоби (наприклад, діуретики) та інші речовини, що можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, значна кількість алкоголю, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Можливе потенціювання дії з ризиком розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопротеренол, добутамін, допамін, адреналін), що можуть зменшувати антигіпертензивний ефект раміприлу.*

Рекомендується моніторинг артеріального тиску.

*Алопуринол, імуносупресори, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть змінити показники загального аналізу крові.*

Підвищена ймовірність реакцій з боку крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*Солі літію.* Інгібітори АПФ можуть знижувати виведення літію, у зв'язку з чим може зростати його токсичність. Потрібно здійснювати моніторинг рівня літію.

*Протидіабетичні засоби, з інсуліном включно.* Можуть виникати гіпоглікемічні реакції. Рекомендується моніторинг рівня глюкози крові.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота.* Можливе зменшення антигіпертензивного ефекту раміприлу. Крім цього, одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗП збільшує ризик погіршення функції нирок та підвищення рівня калію в крові.

## Амлодипін.

### Вплив інших лікарських засобів на амлодипін.

*Інгібітори СYP3A4.* Одночасне застосування амлодипіну з потужними чи помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл чи дилтіазем) можуть спричинити значуще збільшення експозиції амлодипіну. Такі фармакокінетичні зміни можуть бути більш вираженими у пацієнтів похилого віку. У зв'язку з цим може потребуватися клінічний моніторинг та коригування дози.

*Індуктори СYP3A4.* Наразі відсутні дані щодо впливу індукторів СYP3A4 на амлодипін. Одночасне застосування індукторів СYP3A4 (таких як рифампіцин, звіробій) може зумовити зниження концентрації амлодипіну в плазмі крові. Амлодипін разом із індукторами СYP3A4 слід застосовувати з обережністю.

Прийом амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів може збільшуватись біодоступність препарату, що спричинює посилення антигіпертензивного ефекту.

*Дантролен (інфузійний розчин).* Після застосування верапамілу та внутрішньовенного введення дантролену в тварин спостерігалась летальна фібриляція шлуночків та серцево-судинний колапс в поєднанні з гіперкаліємією. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

*Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.* Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивні ефекти інших лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями.

У клінічних дослідженнях з вивчення лікарської взаємодії препарату амлодипін не змінював фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину чи циклоспорину.

*Симвастатин.* Одночасне багатократне застосування амлодипіну в дозі 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг спричинювало зростання експозиції симвастатину на 77 % у порівнянні із застосуванням симвастатину окремо. У пацієнтів, які приймають амлодипін, доза симвастатину повинна бути обмежена до 20 мг на добу.

### **Особливості застосування**



Рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають сечогінні засоби, оскільки в таких пацієнтів може спостерігатись надмірна втрата рідини та/або солей. При цьому потрібен моніторинг функції нирок та рівня калію сироватки крові.

### Раміприл.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).* Існують доказові дані на користь того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (в тому числі розвитку гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її слід застосовувати лише під наглядом спеціаліста та за умови частого контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

### *Особливі категорії пацієнтів.*

*Вагітність.* Лікування інгібіторами АПФ під час вагітності протипоказано. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити прийом інгібіторів АПФ і за необхідності розпочати лікування альтернативними лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### *Пацієнти з високим ризиком розвитку артеріальної гіпотензії.*

*Пацієнти з вираженою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.* Пацієнти з вираженою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи знаходяться в групі ризику раптового вираженого падіння артеріального тиску та зниження функції нирок внаслідок інгібування АПФ, особливо у випадку, коли інгібітор АПФ окремо або одночасно з діуретиком застосовується вперше або при першому підвищенні дози.

Значна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи може мати місце, а медичний нагляд, в тому числі моніторинг артеріального тиску, є необхідним, наприклад, у таких випадках:

- тяжка артеріальна гіпертензія;
- декомпенсована застійна серцева недостатність;
- гемодинамічно значуще перед- чи післянавантаження лівого шлуночка (наприклад, аортальний або мітральний стеноз);
- одnobічний стеноз ниркової артерії при функціонуючій другій нирці;
- цироз печінки та/або асцит;
- проведення великого хірургічного втручання або анестезії за допомогою препаратів, що індукують артеріальну гіпотензію.

Загалом перед початком лікування рекомендується відкоригувати дегідратацію, гіповолемію чи дефіцит електролітів (проте у пацієнтів із серцевою недостатністю така корекція повинна проводитись з обережністю, зважаючи на ризик перевантаження об'ємом).

- Транзиторна чи персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.
- Пацієнти з ризиком ішемії міокарда чи головного мозку у випадку гострої артеріальної гіпотензії.

У початковій фазі лікування потребується спеціальне медичне спостереження.

*Пацієнти похилого віку.* Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

*Хірургічне втручання.* Рекомендується по можливості припинити лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, такими як раміприл, за одну добу перед хірургічним втручанням.

*Моніторинг функції нирок.* Перед початком та впродовж лікування потрібно проводити оцінку функції нирок та корекцію дозування, особливо в перші тижні лікування. Особливо ретельний моніторинг потрібно здійснювати у пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після трансплантації нирки.

*Ангіоневротичний набряк.* Були повідомлення про появу ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи ангіоневротичного набряку прийом раміприлу потрібно припинити.

Негайно повинна бути розпочата невідкладна терапія. Пацієнт повинен знаходитись під спостереженням протягом щонайменше 12–24 годин та може бути виписаний після повного зникнення симптомів.

Були повідомлення про появу інтестинального ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). У таких пацієнтів відзначався біль у животі (з нудотою чи блюванням або без них).

*Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.* Внаслідок інгібування АПФ зростає ймовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени. Перед проведенням десенсибілізації слід розглянути можливість тимчасового припинення прийому раміприлу.

*Гіперкаліємія.* У деяких пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, в тому числі раміприл, спостерігалась гіперкаліємія. Ризик розвитку гіперкаліємії мають пацієнти з нирковою недостатністю, пацієнти віком понад 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики та інші діючі речовини, що підвищують рівень калію в плазмі крові, пацієнти з такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. У випадку якщо застосування зазначених вище засобів вважається доцільним, рекомендується моніторинг калію сироватки крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Нейтропенія/агранулоцитоз, а також тромбоцитопенія та анемія спостерігались рідко, також повідомлялось про пригнічення функції кісткового мозку. Рекомендується моніторинг кількості лейкоцитів для виявлення можливої лейкопенії. Більш частий моніторинг рекомендується проводити в початковій фазі лікування і у пацієнтів з порушенням функції нирок, із супутнім системним захворюванням сполучної тканини (наприклад, червоним вовчаком чи склеродермією) та у всіх пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни в загальному аналізі крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

*Етнічна приналежність.* Інгібітори АПФ з більшою частотою спричинюють появу ангіоневротичного набряку у темношкірих пацієнтів, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, раміприл може бути менш ефективним для зниження артеріального тиску у представників негроїдної раси, ніж у представників інших рас; можливо, це обумовлено тим, що в популяції темношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігається більша поширеність низьких рівнів реніну в крові.

*Кашель.* При застосуванні інгібіторів АПФ були повідомлення про появу кашлю. Характерною особливістю є те, що кашель є непродуктивним, постійним та зникає після припинення застосування препарату. Кашель, індукований

прийомом інгібітора АПФ, слід розглядати при диференційній діагностиці при кашлі.

### Амлодипін.

Безпечність та ефективність амлодипіну при гіпертензивному кризі не оцінювалися.

### *Особливі категорії пацієнтів.*

*Пацієнти з серцевою недостатністю.* Пацієнтам із серцевою недостатністю препарат слід застосовувати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому брали участь пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю (III та IV класи за класифікацією NYHA), зареєстрована частота розвитку набряку легень в групі прийому амлодипіну була вищою, ніж в групі плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Блокатори кальцієвих каналів, в тому числі амлодипін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки ці препарати можуть збільшувати в майбутньому ризик серцево-судинних подій та смертність.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну є подовженим, а значення АUC є вищими; рекомендацій стосовно дозування немає. У зв'язку з цим застосування амлодипіну потрібно починати з нижньої межі діапазону дозування, а розпочинати лікування та підвищувати дозу препарату слід з обережністю. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки можуть бути необхідними повільне титрування дози та ретельний моніторинг.

*Пацієнти похилого віку.* Для пацієнтів похилого віку збільшувати дозу препарату потрібно з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Препарат ТРИТАЦЕ®-А може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Деякі побічні ефекти (наприклад, симптоми, які виникають при зниженні артеріального тиску, такі як запаморочення, головний біль, підвищена втомлюваність) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і знижувати швидкість його реакції, що є ризикованим у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливе значення (наприклад, при керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами).

Такі явища частіше спостерігаються на початку лікування або при переведенні пацієнта на цей препарат з інших лікарських засобів. Рекомендується бути обережним, особливо на початку лікування.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

Застосування препарату ТРИТАЦЕ®-А протипоказано під час вагітності та годування груддю.

При діагностуванні вагітності слід негайно припинити прийом інгібіторів АПФ і за необхідності розпочати лікування альтернативними лікарськими засобами.

*Фертильність.* Були повідомлення про оборотні біохімічні зміни в головках сперматозоїдів у деяких пацієнтів, які приймали блокатори кальцієвих каналів. Достатніх клінічних даних стосовно потенційного впливу амлодипіну на фертильність немає. В одному дослідженні на тваринах були виявлені побічні ефекти щодо фертильності у самців.

### **Спосіб застосування та дози**

Дозування. Препарат ТРИТАЦЕ®-А не слід застосовувати як початкову терапію при артеріальній гіпертензії. Дозування кожного компонента препарату потрібно підібрати в індивідуальному порядку відповідно до особливостей пацієнта та контролю рівня артеріального тиску.

Якщо потрібно змінити дозування, спочатку підбирають окремо дози раміприлу та амлодипіну, а після визначення схеми дозування ці засоби можна замінити на препарат ТРИТАЦЕ®-А.

Рекомендована доза становить одну капсулу один раз на добу. Максимальна добова доза становить одну капсулу 10мг/10мг.

*Особливі категорії пацієнтів.*

*Порушення функції нирок.* Щоб визначити оптимальну початкову дозу та підтримувальну дозу для пацієнтів з порушенням функції нирок, потрібно провести індивідуальне титрування дози кожного компонента окремо (амлодипіну та раміприлу).

Раміприл в незначній мірі виводиться при гемодіалізі – цей лікарський засіб слід приймати через кілька годин після проведення гемодіалізу.

Амлодипін не виводиться при гемодіалізі. Амлодипін потрібно застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, яким проводиться гемодіаліз.

При застосуванні препарату ТРИТАЦЕ®-А потрібно здійснювати моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові. У разі погіршення функції нирок застосування препарату ТРИТАЦЕ®-А потрібно припинити та замінити його на окремі компоненти з належним коригуванням доз.

*Порушення функції печінки.* Максимальна добова доза становить 2,5 мг раміприлу, тому у даній лікарській формі препарат не застосовують.

*Пацієнти літнього віку.* У пацієнтів похилого віку рекомендується розпочинати лікування з нижчої дози, а збільшення дози потрібно здійснювати з обережністю.

Спосіб застосування. Оскільки прийом їжі не впливає на всмоктування раміприлу та амлодипіну, препарат ТРИТАЦЕ®-А можна приймати незалежно від прийому їжі. Препарат ТРИТАЦЕ®-А рекомендується приймати в один і той же час доби.

## **Діти**

Безпечність та ефективність препарату ТРИТАЦЕ®-А у дітей не визначались (дивись розділ «Протипоказання»). Доступні на сьогоднішній день дані представлені в розділах «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика», але жодних рекомендацій щодо дозування дати не можна.

## **Передозування**

Передозування раміприлом. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати надмірне розширення периферичних судин (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення балансу електролітів і ниркову недостатність. Пацієнт повинен знаходитись під ретельним наглядом, а лікування повинне бути симптоматичним та підтримувальним. Рекомендовані заходи включають первинну дезінтоксикацію (промивання шлунка, застосування адсорбівних засобів) та заходи, спрямовані на відновлення стабільності гемодинаміки, включаючи застосування альфа<sub>1</sub>-адренергічних агоністів чи ангіотензину II (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Передозування амлодипіном. Досвід навмисного передозування препарату у людей обмежений.

Симптоми. Доступні дані свідчать про те, що значне передозування може спричинити надмірну периферичну вазодилатацію та рефлекторну тахікардію. Повідомлялося про випадки вираженої та, ймовірно, пролонгованої системної артеріальної гіпотензії аж до шоку або з розвитком шоку з летальним наслідком.

Лікування. Клінічно значуща артеріальна гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, потребує активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, в тому числі частого моніторингу серцевої та дихальної функцій, особливої уваги до об'єму циркулюючої рідини та діурезу. Пацієнт повинен перебувати у положенні лежачи з припіднятими нижніми кінцівками.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення судинного тонусу та належного артеріального тиску, за умови відсутності протипоказань до його застосування. Може бути корисним внутрішньовенне введення кальцію глюконату для усунення ефектів блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Було показано, що у здорових добровольців використання активованого вугілля протягом 2годин після прийому 10мг амлодипіну зменшувало швидкість абсорбції амлодипіну. Оскільки амлодипін у значній мірі зв'язується з білками плазми крові, малоймовірно, щоб гемодіаліз був корисним.

## **Побічні реакції**

Профіль безпеки раміприлу включає постійний сухий кашель та реакції внаслідок артеріальної гіпотензії. Серйозні побічні реакції включають інсульт, інфаркт міокарда, ангіоневротичний набряк, гіперкаліємію, порушення функції нирок чи печінки, панкреатит, тяжкі шкірні реакції та нейтропенію/агранулоцитоз.

Найбільш часто під час лікування амлодипіном повідомлялось про такі побічні реакції, як сонливість, запаморочення, головний біль, посилене серцебиття, гіперемія, біль у животі, нудота, припухлість у ділянці гомілковостопних суглобів, набряки та підвищена втомлюваність.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо оцінити за доступними даними).

Під час лікування раміприлом та амлодипіном окремо повідомлялося про вказані нижче побічні реакції.

<b>Система органів</b>	<b>Частота</b>	<b>Раміприл</b>	<b>Амлодипін</b>
З боку крові та лімфатичної системи	Нечасто	Еозинофілія	

Рідко	Зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію чи агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів		
Дуже рідко		Лейкоцитопенія, тромбоцитопенія	
Частота невідома	Недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія		
З боку імунної системи	Дуже рідко		Алергічні реакції
	Частота невідома	Анафілактичні чи анафілактоїдні реакції, збільшення кількості антинуклеарних антитіл	
Метаболічні та аліментарні розлади	Часто	Підвищення рівня калію в крові	
	Нечасто	Відсутність апетиту, зниження апетиту	
	Дуже рідко		Гіперглікемія



Частота невідома	Зниження рівня натрію в крові		
З боку психіки	Нечасто	Зниження настрою, відчуття тривоги, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість	Безсоння, зміни настрою (в тому числі відчуття тривоги), депресія
	Рідко	Стан сплутаності свідомості	Сплутаність свідомості
	Частота невідома	невідома Порушення уваги	
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, запаморочення	Сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування)
	Нечасто	Вертиго, парестезія, агеєзія, дисгеєзія	Тремор, дисгеєзія, синкопе, гіпестезія, парестезія
	Рідко	Тремор, порушення рівноваги	
	Дуже рідко		Гіпертонус, периферична нейропатія
	Частота невідома	Церебральна ішемія, в тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печіння, паросмія	
З боку органів зору	Нечасто	Порушення зору, включаючи нечіткість зору	Порушення зору (в тому числі диплопія)

Рідко	Кон'юнктивіт		
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасто		Дзвін/шум у вухах
	Рідко	Порушення слуху, дзвін/шум у вухах	
З боку серця	Часто		Посилене серцебиття
	Нечасто	Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардія, аритмія, посилене серцебиття, периферичні набряки	
	Дуже рідко		Інфаркт міокарда, аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь)
З боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе	Гіперемія
	Нечасто	Гіперемія	Артеріальна гіпотензія
	Рідко	Стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт	
	Дуже рідко		Васкуліт
	Частота невідома	Синдром Рейно	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часто	Непродуктивний подразливий кашель, бронхіт, синусит, задишка	

Нечасто	Бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми, закладеність носа	Задишка, риніт	
Дуже рідко		Кашель	
З боку травної системи	Часто	Запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, відчуття дискомфорту в животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання	Біль у животі, нудота
	Нечасто	Панкреатит (у поодиноких випадках надходили повідомлення про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхньому відділі живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті	Блювання, диспепсія, порушення частоти випорожнень (включаючи діарею та запор), сухість у роті
	Рідко	Глосит	
	Дуже рідко		Панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен
	Частота невідома	Афтозний стоматит	

Гепатобіліарні розлади	Нечасто	Підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубіну	
	Рідко	Холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярне ушкодження	
	Дуже рідко		Гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів*
	Частота невідома	Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках - з летальним наслідком)	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Висипання, зокрема макулопапульозні	
	Нечасто	Ангіоневротичний набряк; у виняткових випадках обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку може спричинити летальний наслідок; свербіння, посилене потовиділення	Алопеція, пурпура, зміни забарвлення шкіри, посилене потовиділення, свербіння, висипання, екзантема

Рідко	Ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз		
Дуже рідко	Реакції фоточутливості	Ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість	
Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція		
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Спазми м'язів, міалгія	Припухлість в ділянці гомілковостопних суглобів
	Нечасто	Артралгія	Артралгія, міалгія, м'язові спазми, біль у спині

З боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто	Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення діурезу, посилення вже наявної протеїнурії, підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові	Порушення сечовипускання, ніктурія, підвищена частота сечовипускання
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Транзиторна еректильна дисфункція, зниження лібідо	Імпотенція, гінекомастія
	Частота невідома	Гінекомастія	
Загальні розлади та реакції	Часто	Біль у грудній клітці, підвищена втомлюваність	Набряки, підвищена втомлюваність
	Нечасто	Пірексія	Біль у грудній клітці, загальна слабкість, біль, загальне нездужання
	Рідко	Загальна слабкість	
Результати досліджень	Нечасто		Збільшення маси тіла, зниження маси тіла

\* Найбільш часто з холестазом.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати моніторинг співвідношення користь/ризик для застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

### **Термін придатності**

30 місяців.

### **Умови зберігання**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла.

### **Упаковка**

По 7 капсул у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Адамед Фарма С.А.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

вул. марш. Ю. Пілсудського 5, Паб'яніце, 95-200, Польща.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).