

## **Состав**

*действующие вещества:* рамиприл/амлодипин;

1 капсула содержит рамиприла 5 мг и амлодипина 5 мг (что соответствует амлодипина бесилат 6,934мг);

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

оболочка капсулы: железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы твердые.

*Основные физико-химические свойства:* твердые желатиновые капсулы, размер № 1, крышка: непрозрачная, розового цвета; корпус: непрозрачный, белого цвета; содержимое капсул: порошок белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибитор ангиотензинпреобразующего фермента и блокатор кальциевых каналов. Код АТС С09В В07.

## **Фармакодинамика**

Рамиприл.

*Механизм действия.* Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприла, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: АПФ; кининаза II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активную сосудосуживающее вещество (вазоконстриктор) ангиотензин II, а также расщепление активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и ингибирования расщепления брадикинина приводит к расширению кровеносных сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, в результате действия рамиприлата секреция альдостерона уменьшается. Средняя ответ на монотерапию ингибитором АПФ (ангиотензин-превращающего

фермента) у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы афро-карибского происхождения (обычно в этой популяции пациентов с артериальной гипертензией имеет место низкая концентрация ренина) была ниже по сравнению с представителями других рас.

*Фармакодинамические эффекты. Антигипертензивные свойства.* Применение рамиприла вызывает выраженное снижение периферического артериального сопротивления. В общем почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации существенно не изменяются. Применение рамиприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя, без компенсаторного роста частоты сердечных сокращений. У большинства пациентов антигипертензивный эффект после приема однократной дозы препарата проявляется через 1-2 часа. Максимальный эффект после приема однократной дозы препарата, как правило, достигается через 3-6 часов. Антигипертензивный эффект однократной дозы препарата обычно длится 24 часа.

Максимальный антигипертензивный эффект при длительном лечении рамиприлом целом наблюдается через 3-4 недели. Показано, что при длительной терапии он сохраняется в течение 2 лет. В ответ на резкое прекращение приема рамиприла не происходит быстрого и чрезмерного («рикошетного») повышение артериального давления.

### Амлодипин.

*Механизм действия.* Амлодипин - ингибитор потока ионов кальция дигидропиридиновой группы (блокатор медленных каналов, или антагонист кальция), который замедляет трансмембранный поток ионов кальция в гладких мышцах сердца и сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии полностью не установлен, но известно, что амлодипин уменьшает общую ишемию миокарда двумя следующими путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, уменьшает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), который преодолевает сердце при работе. Поскольку частота сердечных сокращений остается постоянной, такое уменьшение нагрузки на сердце приводит к уменьшению потребления энергии миокардом и его потребность в кислороде.
2. Механизм действия амлодипина, вероятно, включает также расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол как в здоровых, так и

в ишемических участках. Такая дилатация увеличивает доставку кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарных артерий (вариантная стенокардия или стенокардия Принцметала).

У пациентов с артериальной гипертензией прием дозы препарата один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД как в положении лежа, так и стоя в течение 24 часов. Через медленное начало действия прием амлодипина не приводит резкому снижению артериального давления.

Амлодипин не вызывает каких-либо побочных метаболические эффекты или изменения концентрации липидов в плазме крови и пригоден для применения у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

## **Фармакокинетика**

### Рамиприл.

*Абсорбция.* После приема внутрь рамиприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте: максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение одного часа. Как видно из показателя выведение с мочой, степень абсорбции составляет менее 56% и значимо не зависит от наличия пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального приема рамиприла в дозе 2,5 и 5 мг составляет 45%. Максимальная концентрация в плазме крови рамиприлата, единого активного метаболита рамиприла достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. Равновесная концентрация рамиприлата в плазме крови после применения рамиприла в обычной дозировке один раз в сутки достигается на четвертый день лечения.

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

*Метаболизм.* Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата и дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также к глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

*Вывод.* Выводятся метаболиты преимущественно почками. Концентрация рамиприлата в плазме крови снижается полифазный. Из-за интенсивного насыщаемая связывания с АПФ и медленную диссоциацию с ферментом рамиприлата присуще удлинение фазы конечного вывода при очень низких концентрациях в плазме. После многократного приема рамиприла один раз в сутки эффективный период полувыведения рамиприлата составляет 13-17 часов при применении препарата в дозе 5-10 мг и является длиннее при применении

низких доз - 1,25-2,5 мг. Такое различие обусловлено насыщаемой способностью фермента связывать рамиприлат. После однократного приема дозы рамиприла и его метаболиты не определяются в грудном молоке. Однако эффект многократных доз препарата неизвестен.

*Пациенты с нарушением функции почек* (раздел «Способ применения и дозы»). Вывод рамиприлата почками пониженным у пациентов с нарушением функции почек, а почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. В результате повышается концентрация рамиприлата в плазме крови, снижается значительно медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

*Пациенты с нарушением функции печени* (раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприла в рамиприлата является замедленным из-за пониженной активности печеночных эстераз, а концентрация рамиприла в плазме крови у таких пациентов является повышенной. Однако максимальная концентрация рамиприлата у таких пациентов не отличается от таковой у пациентов с нормальной функцией печени.

*Лактация.* После однократного приема рамиприла в дозе 10 мг в грудном молоке он не определяется. Однако эффект многократных доз препарата неизвестен.

*Педиатрическая популяция.* Фармакокинетический профиль рамиприла изучался в 30 пациентов педиатрической популяции с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 16 лет и с массой тела  $\geq 10$  кг. После приема рамиприла в дозе от 0,05 до 0,2 мг/кг он быстро и в значительной степени метаболизуясь к рамиприлата. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигалась в течение 2-3 часов.

Клиренс рамиприлата в значительной степени коррелирует с логарифмами значений массы тела ( $p < 0,01$ ), а также с дозами ( $p < 0,001$ ). Клиренс и объем распределения рос с увеличением возраста детей в каждой из групп дозирования. После приема дозы 0,05 мг/кг у детей уровне экспозиции были сопоставимы с таковыми у взрослых, получавших рамиприл в дозе 5 мг. После приема дозы 0,2 мг/кг у детей уровне экспозиции были выше, чем у взрослых, получавших максимальную рекомендованную дозу 10 мг в сутки.

#### Амлодипин.

*Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы крови.* После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема. Рассчитано, что биодоступность составляет от 64% до 80%. Объем распределения составляет

примерно 21 л/кг. Исследования в умовах in vitro показали, что примерно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

На биодоступность амлодипина не влияет прием пищи.

*Метаболизм/вывода.* Конечный период полувыведения из плазмы составляет примерно 35-50 часов и является постоянным при применении препарата один раз в сутки. Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени до неактивных метаболитов и выводится с мочой в виде неизмененной соединения (10%) и метаболитов (60%).

*Применение при нарушении функции печени.* По применению амлодипина пациентам с нарушением функции печени очень ограниченные клинические данные. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к удлинению периода полувыведения и увеличению AUC примерно до 40-60%.

*Применение пациентам пожилого возраста.* Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови подобным у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов. У пациентов пожилого возраста наблюдается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и периода полувыведения. Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствует ожидаемым показателям для исследуемых возрастных групп пациентов.

*Применение у детей.* В популяционном исследовании с изучением фармакокинетики приняло участие 74 ребенка с артериальной гипертензией в возрасте от 1 до 17 лет (34 пациента были в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов - в возрасте от 13 до 17 лет), которые получали амлодипин в дозе от 1,25 до 20 мг один или два раза в сутки. В возрасте от 6 до 12 лет и у подростков в возрасте от 13 до 17 лет обычный клиренс при пероральном приеме препарата (CL/F) составил 22,5 и 27,4 л/ч соответственно у мужчин и 16,4 и 21,3 л/ч соответственно у девушек. Обнаружена значительная вариабельность в экспозиции между отдельными лицами. Данные в отношении детей в возрасте до 6 лет ограничены.

## **Показания**

Лечение артериальной гипертензии у взрослых пациентов, артериальное давление которых должным образом контролируется рамиприлом и амлодипином при одновременном применении в той же дозе, что и в комбинации.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к рамиприлу, амлодипину, другим ингибиторам АПФ, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ.
- Одновременное применение препарата ТРИТАЦЕ®-А с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Фармакодинамика»).
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственный, идиопатический или случай возникновения ангионевротического отека вследствие приема ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- Методы экстракорпоральной терапии, в результате которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки.
- Беременность или планирование беременности (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Кормления грудью.
- Гипотензивные или гемодинамически нестабильные состояния.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (в том числе кардиогенный шок).
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Детский возраст.

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

### Рамиприл.

Противопоказаны комбинации. Методы экстракорпоральной терапии, в результате которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с применением

определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например, мембраны из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата - за повышенного риска возникновения тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). В случае если такое лечение необходимо, нужно рассмотреть возможность использования гемодиализной мембраны другого типа или применения антигипертензивного препарата другого класса.

#### Меры предосторожности при применении.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС). Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с повышенной частотой возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе развитие острой почечной недостаточности), по сравнению с применением только одного средства, влияет на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

*Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие действующие вещества, повышающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты рецепторов ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин).* Может возникнуть гиперкалиемия, в связи с чем необходим тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

*Антигипертензивные средства (например, диуретики) и другие вещества, которые могут снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, значительное количество алкоголя, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Возможно потенцирование действия с риском развития артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например, изопроterenол, добутамин, допамин, адреналин), которые могут снижать антигипертензивный эффект рамиприла.*

Рекомендуется мониторинг артериального давления.

*Аллопуринол, иммуносупрессоры, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменить показатели общего анализа крови.* Повышенная вероятность реакций со стороны крови (см. Раздел «Особенности применения»).

*Соли лития.* Ингибиторы АПФ могут снижать выведение лития, в связи с чем может расти его токсичность. Нужно проводить мониторинг уровня лития.

*Противодиабетические средства, с инсулином включительно.* Могут возникать гипогликемические реакции. Рекомендуются мониторинг уровня глюкозы крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота.* Возможно уменьшение антигипертензивного эффекта рамиприла. Кроме этого, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП увеличивает риск ухудшения функции почек и уровня калия в крови.

### Амлодипин.

#### Влияние других лекарственных средств на амлодипин.

*Ингибиторы СYP3A4.* Одновременное применение амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могут вызвать значимое увеличение экспозиции амлодипина. Такие фармакокинетические изменения могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

*Индукторы СYP3A4.* Сейчас отсутствуют данные о влиянии индукторов СYP3A4 на амлодипин. Одновременное применение индукторов СYP3A4 (таких как рифампицин, зверобой) может вызвать снижение концентрации амлодипина в плазме крови. Амлодипин вместе с индукторами СYP3A4 следует применять с осторожностью.

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность препарата вызывает усиление антигипертензивного эффекта.

*Дантролен (инфузионный раствор).* После применения верапамила и введения дантролена у животных наблюдалась летальная фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс в сочетании с гиперкалиемией. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, склонным к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.

*Влияние амлодипина на другие лекарственные средства.* Гипотензивное действие амлодипина потенцирует гипотензивные эффекты других лекарственных средств с антигипертензивными свойствами.



В клинических исследованиях по изучению лекарственного взаимодействия препарата амлодипин не менял фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

*Симвастатин.* Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг вызывало рост экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением симвастатина отдельно. У пациентов, принимающих амлодипин доза симвастатин должна быть ограничена до 20 мг в сутки.

## **Особенности применения**

Рекомендуется применять с осторожностью пациентам, которые одновременно принимают мочегонные средства, поскольку у таких пациентов может наблюдаться чрезмерная потеря жидкости и/или солей. При этом необходим мониторинг функции почек и уровня калия сыворотки крови.

### *Рамиприл.*

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).*

Существуют доказательные данные в пользу того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе развития острой почечной недостаточности). В связи с этим двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, ее следует применять только под наблюдением специалиста и при частом контроле функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

### *Особые категории пациентов.*

*Беременность.* Лечение ингибиторами АПФ во время беременности противопоказано. При диагностировании беременности следует немедленно прекратить прием ингибиторов АПФ и при необходимости начать лечение альтернативными лекарственными средствами (см. Разделы

«Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

*Пациенты с высоким риском развития артериальной гипотензии.*

*Пациенты с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.* Пациенты с выраженной активацией ренин-ангиотензин-находятся в группе риска внезапного выраженного падения артериального давления и снижение функции почек вследствие ингибирования АПФ, особенно в случае, когда ингибитор АПФ отдельно или одновременно с диуретиком применяется впервые или при первом повышении дозы.

Значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может иметь место, а медицинское наблюдение, в том числе мониторинг артериального давления, необходимо, например, в следующих случаях:

- тяжелая артериальная гипертензия;
- декомпенсированная застойная сердечная недостаточность
- гемодинамически значимое пред- или постнагрузки левого желудочка (например, аортальный или митральный стеноз)
- односторонний стеноз почечной артерии при функционирующей второй почке;
- цирроз печени и/или асцит;
- проведение большого хирургического вмешательства или анестезии с помощью препаратов, индуцируют артериальной гипотензии.

В общем перед началом лечения рекомендуется откорректировать дегидратации, гиповолемии или дефицит электролитов (однако у пациентов с сердечной недостаточностью такая коррекция должна проводиться с осторожностью, учитывая риск перегрузки объемом).

- Транзиторная или персистирующая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.
- Пациенты с риском ишемии миокарда или головного мозга в случае острой артериальной гипотензии.

В начальной фазе лечения требуется специальное медицинское наблюдение.

*Пациенты пожилого возраста.* См. раздел «Способ применения и дозы».

*Хирургическое вмешательство.* Рекомендуется по возможности прекратить лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, за сутки перед хирургическим вмешательством.

*Мониторинг функции почек.* Перед началом и в процессе лечения нужно проводить оценку функции почек и коррекцию дозировки, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный мониторинг нужно осуществлять у пациентов с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Существует риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почки.

*Ангионевротический отек.* Были сообщения о появлении ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае появления ангионевротического отека прием рамиприла следует прекратить.

Немедленно должна быть начата неотложная терапия. Пациент должен находиться под наблюдением в течение не менее 12-24 часов и может быть выписан после полного исчезновения симптомов.

Были сообщения о появлении интестинальная ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. Раздел «Побочные реакции»). У таких пациентов отмечался боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них).

*Анафилактические реакции во время десенсибилизации.* Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены. Перед проведением десенсибилизации следует рассмотреть возможность временного прекращения приема рамиприла.

*Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов, которые принимали ингибиторы АПФ, в том числе рамиприл, наблюдалась гиперкалиемия. Риск развития гиперкалиемии имеют пациенты с почечной недостаточностью, пациенты в возрасте более 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, пациенты, которые принимают соли калия, калийсберегающие диуретики и другие действующие вещества, повышающие уровень калия в плазме крови, пациенты с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. В случае если применение указанных выше средств считается целесообразным, рекомендуется мониторинг калия сыворотки крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Нейтропения/агранулоцитоз.* Нейтропения/агранулоцитоз, а также тромбоцитопения и анемия наблюдались редко, также сообщалось об угнетении функции костного мозга. Рекомендуется мониторинг количества лейкоцитов для выявления возможной лейкопении. Более частый мониторинг рекомендуется

проводить в начальной фазе лечения и у пациентов с нарушением функции почек, с сопутствующим системным заболеванием соединительной ткани (например, красной волчанкой или склеродермией) и у всех пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения в общем анализе крови ( см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

*Этническая принадлежность.* Ингибиторы АПФ с большей частотой вызывают появление ангионевротического отека у темнокожих пациентов, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может быть менее эффективным для снижения артериального давления у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас; возможно, это обусловлено тем, что в популяции темнокожих пациентов с артериальной гипертензией наблюдается большая распространенность низких уровней ренина в крови.

*Кашель.* При применении ингибиторов АПФ были сообщения о появлении кашля. Характерной особенностью является то, что кашель является непродуктивным, постоянным и исчезает после отмены препарата. Кашель, индуцированный приемом ингибитора АПФ, следует рассматривать при дифференциальной диагностике при кашле.

#### Амлодипин.

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертонический криз не оценивали.

#### *Особые категории пациентов.*

*Пациенты с сердечной недостаточностью.* Пациентам с сердечной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV класса по классификации NYHA), зарегистрированная частота развития отека легких в группе приема амлодипина была выше, чем в группе плацебо (см. Раздел «Фармакодинамика»). Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует применять с осторожностью пациентам с застойной сердечной недостаточностью, поскольку эти препараты могут увеличивать в будущем риск сердечно-сосудистых событий и смертность.

*Пациенты с нарушением функции печени.* У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина является удлиненным, а значение

AUC является выше; рекомендаций относительно дозирования нет. В связи с этим применение амлодипина нужно начинать с нижней границы диапазона дозирования, а начинать лечение и повышать дозу препарата следует с осторожностью. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени могут потребоваться медленное титрование дозы и тщательный мониторинг.

*Пациенты пожилого возраста.* Для пациентов пожилого возраста увеличивать дозу препарата нужно с осторожностью (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

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

Препарат ТРИТАЦЕ®-А может иметь незначительный или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Некоторые побочные эффекты (например, симптомы, возникающие при снижении артериального давления, такие как головокружение, головная боль, повышенная утомляемость) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и снижать скорость его реакции, является рискованным в тех ситуациях, когда эти качества имеют особое значение (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Такие явления чаще наблюдаются в начале лечения или при переводе пациента на этот препарат из других лекарственных средств. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

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

Применение препарата ТРИТАЦЕ®-А противопоказано при беременности и кормления грудью.

При диагностировании беременности следует немедленно прекратить прием ингибиторов АПФ и при необходимости начать лечение альтернативными лекарственными средствами.

*Фертильность.* Были сообщения о обратные биохимические изменения в головках сперматозоидов у некоторых пациентов, которые принимали блокаторы кальциевых каналов. Достаточных клинических данных о потенциального влияния амлодипина на фертильность нет. В одном исследовании на животных были обнаружены побочные эффекты по фертильности у самцов.

### **Способ применения и дозы**

Дозировки. Препарат ТРИТАЦЕ®-А не следует применять как начальную терапию при артериальной гипертензии. Дозировка каждого компонента препарата нужно подобрать в индивидуальном порядке в соответствии с особенностями пациента и контроля уровня артериального давления.

Если нужно изменить дозировку, сначала подбирают отдельно дозы рамиприла и амлодипина, а после определения схемы дозирования эти средства можно заменить на препарат ТРИТАЦЕ®-А.

Рекомендуемая доза составляет одну капсулу один раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет одну капсулу 10 мг/10 мг.

*Особые категории пациентов.*

*Нарушение функции почек.* Чтобы определить оптимальную начальную дозу и поддерживающую дозу для пациентов с нарушением функции почек, нужно провести индивидуальное титрование дозы каждого компонента отдельно (амлодипина и рамиприла).

Рамиприл в незначительной степени выводится при гемодиализе - это лекарственное средство следует принимать через несколько часов после проведения гемодиализа.

Амлодипин не выводится при гемодиализе. Амлодипин нужно применять с осторожностью пациентам, которым проводится гемодиализ.

При применении препарата ТРИТАЦЕ®-А нужно осуществлять мониторинг функции почек и уровня калия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек применение препарата ТРИТАЦЕ®-А нужно прекратить и заменить его на отдельные компоненты с должным корректировкой доз.

*Нарушение функции печени.* Максимальная суточная доза составляет 2,5 мг рамиприла, поэтому в данной лекарственной форме препарат не применяют.

*Пациенты пожилого возраста.* У пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать лечение с более низкой дозы, а увеличение дозы нужно осуществлять с осторожностью.

Способ применения. Поскольку прием пищи не влияет на всасывание рамиприла и амлодипина, препарат ТРИТАЦЕ®-А можно принимать независимо от приема пищи. Препарат ТРИТАЦЕ®-А рекомендуется принимать в одно и то же время суток.

**Дети**

Безопасность и эффективность препарата ТРИТАЦЕ®-А у детей не определялись (см раздел «Противопоказания»). Доступные на сегодняшний день данные представлены в разделах «Побочные реакции», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но никаких рекомендаций относительно дозирования дать нельзя.

## **Передозировка**

Передозировка рамиприлом. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать чрезмерное расширение периферических сосудов (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечную недостаточность. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением, а лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Рекомендуются мероприятия включают первичную дезинтоксикацию (промывание желудка, прием адсорбтивных средств) и меры, направленные на восстановление стабильности гемодинамики, включая применение альфа1-адренорецепторов агонистов или ангиотензина II (ангиотензиамиду). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из общего кровообращения с помощью гемодиализа.

Передозировка амлодипина. Опыт преднамеренной передозировки у людей ограничен.

Симптомы. Доступные данные свидетельствуют о том, что значительная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и рефлекторную тахикардию. Сообщалось о случаях выраженной и, вероятно, пролонгированной системной артериальной гипотензии вплоть до шока или с развитием шока с летальным исходом.

Лечение. Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активной поддержки деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе частого мониторинга сердечной и дыхательной функций, особого внимания к объему циркулирующей жидкости и диуреза. Пациент должен находиться в положении лежа с приподнятыми нижними конечностями.

Назначение вазоконстриктора может быть полезным для восстановления сосудистого тонуса и надлежащего артериального давления, при отсутствии противопоказаний к его применению. Может быть полезным введение кальция глюконата для устранения эффектов блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть полезным промывание желудка. Было показано, что у здоровых добровольцев использования активированного угля в

течение 2 часов после приема 10 мг амлодипина уменьшало скорость абсорбции амлодипина. Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками плазмы крови, маловероятно, чтобы гемодиализ был полезным.

## **Побочные реакции**

Профиль безопасности рамиприла включает постоянный сухой кашель и реакции вследствие артериальной гипотензии. Серьезные побочные реакции включают инсульт, инфаркт миокарда, ангионевротический отек, гиперкалиемию, нарушение функции почек или печени, панкреатит, кожные реакции и нейтропения/агранулоцитоз.

Наиболее часто при лечении амлодипином сообщалось о таких побочных реакциях, как сонливость, головокружение, головная боль, тахикардия, гиперемия, боль в животе, тошнота, припухлость в области голеностопных суставов, отеки и повышенная утомляемость.

Частота возникновения побочных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (невозможно оценить по доступным данным).

Во время лечения рамиприлом и амлодипином отдельно сообщалось о следующие побочные реакции.

<b>Система органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Рамиприл</b>	<b>Амлодипин</b>
Со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	эозинофилия	



Редко	Уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов		
Очень редко		Лейкопения, тромбоцитопения	
Частота неизвестна	Недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия		
Со стороны иммунной системы	Очень редко		Аллергические реакции
	Частота неизвестна	Анафилактические или анафилактоидные реакции, увеличение количества антинуклеарных антител	
Метаболические и алиментарные расстройства	Часто	Повышение уровня калия в крови	
	Нечасто	Отсутствие аппетита, снижение аппетита	
	Очень редко		Гипергликемия

Частота неизвестна	Снижение уровня натрия в крови		
Со стороны психики	Нечасто	Снижение настроения, чувство тревоги, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость	Бессонница, изменения настроения (в том числе чувство тревоги), депрессия
	Редко	Состояние спутанности сознания	Спутанность сознания
	Частота неизвестна	Нарушение внимания	
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение	Сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
	Нечасто	Вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия	Тремор, дисгевзия, обмороки, гипестезия, парестезии
	Редко	Тремор, нарушение равновесия	
	Очень редко		Гипертонус, периферическая нейропатия
	Частота неизвестна	Церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, нарушение психомоторных функций, жжение, паросмия	
Со стороны органов зрения	Нечасто	Нарушение зрения, включая нечеткость зрения	Нарушение зрения (в том числе диплопия)

Редко	Конъюнктивит		
Со стороны органов слуха и равновесия	Нечасто		Звон/шум в ушах
	Редко	Нарушение слуха, звон/шум в ушах	
Со стороны сердца	Часто		Усиленное сердцебиение
	Нечасто	Ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, тахикардия, периферические отеки	
	Очень редко		Инфаркт миокарда, аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)
Со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки	Гиперемия
	Нечасто	Гиперемия	Артериальная гипотензия
	Редко	Стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит	
	Очень редко		Васкулит
	Частота неизвестна	Синдром Рейно	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка	

Нечасто	Бронхоспазм, в том числе обострение бронхиальной астмы, заложенность носа	Одышка, ринит	
Очень редко		Кашель	
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	Боль в животе, тошнота
	Нечасто	Панкреатит (в редких случаях поступали сообщения о летальных последствиях при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхнем отделе живота, включая гастрит, запор, сухость во рту	Рвота, диспепсия, нарушение частоты стула (включая диарею и запор), сухость во рту
	Редко	Глоссит	
	Очень редко		Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен

Частота неизвестна	Афтозный стоматит		
со стороны гепатобилиарной системы	Нечасто	Повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина	
	Редко	Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярной повреждения	
	Очень редко		Гепатит, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов*
	Частота неизвестна	Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях - с летальным исходом)	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	Высыпания, в частности макулопапулезные	
	Нечасто	Ангионевротический отек в исключительных случаях обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека может вызвать летальный исход; зуд, усиленное потоотделение	Алоpecia, пурпура, изменения окраски кожи, усиленное потоотделение, зуд, сыпь, сыпь

Редко	Ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз		
Очень редко	Реакции фоточувствительности	Ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация	
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, псориатический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная сыпь или энантема, алопеция		
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Часто	Спазмы мышц, миалгия	Припухлость в области голеностопных суставов
	Нечасто	Артралгия	Артралгия, миалгия, мышечные спазмы, боли в спине

Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение диуреза, усиление уже имеющейся протеинурии, повышение уровня мочевины и креатинина в крови	Нарушение мочеиспускания, никтурия, повышенная частота мочеиспускания
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Транзиторная эректильная дисфункция, снижение либидо	Импотенция, гинекомастия
	Частота неизвестна	Гинекомастия	
Общие нарушения и реакции	Часто	Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость	Отеки, повышенная утомляемость
	Нечасто	Пирексия	Боль в грудной клетке, общая слабость, боль, общее недомогание
	Редко	Общая слабость	
Результаты исследований	Нечасто		Увеличение массы тела, снижение массы тела

\* Наиболее часто с холестазом.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции. Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет осуществлять мониторинг соотношения польза/риск для применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакции через национальную систему сообщений.

### **Срок годности**

30 месяцев.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от света.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Адамед Фарма С.А.

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

ул. марш. Ю. Пилсудского 5, Пабьянице, 95-200, Польша.

### **Источник инструкции**

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