Состав

действующие вещества: рамиприл, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит рамиприла 2,5 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг рамиприла 5 мг гидрохлоротиазида 25 мг

вспомогательные вещества:

ЛАЦЕРАН НСТ 2,5 мг / 12,5 мг гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 112), целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101), крахмал кукурузный, натрия стеарилфумарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

ЛАЦЕРАН НСТ 2,5 мг / 12,5 мг продолговатые таблетки белого или почти белого цвета с обозначениями "R" и "21" по обе стороны от распределительной линии на одной стороне и с роподильчою линией на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

ЛАЦЕРАН НСТ 5 мг / 25 мг продолговатые таблетки белого или почти белого цвета с обозначениями "R" и "22" по обе стороны от распределительной линии на одной стороне и с распределительной линией по другую сторону.

Фармакодинамика

Механизм действия

Рамиприл. Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприла, является ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы И (также известный как АПФ, или киназа II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, активно сосудосуживающее вещество, и расщепление брадикинина, который является активным вазодилататорам. Уменьшение образования ангиотензина II и угнетение расщепление брадикинина приводят к расширению сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат приводит к уменьшению секреции альдостерона. У пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения) с артериальной гипертензией (популяция, для которой, как правило, характерен низкий уровень активности ренина) реакция на монотерапии ингибиторами АПФ в среднем была менее выраженной, чем у пациентов, которые являются представителями других рас.

Гидрохлоротиазид. Гидрохлоротиазид - это тиазидный диуретик. Что касается тиазидных диуретиков, то механизм их антигипертензивного действия пока окончательно не выяснен. Они подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах. Усиленная почечная экскреция этих ионов сопровождается увеличением мочеобразования (вследствие осмотического связывания воды). Выведение калия и магния также увеличивается, тогда как выведение мочевой кислоты уменьшается. Возможные механизмы гипотензивного действия гидрохлоротиазида заключаются в изменении натриевого баланса, уменьшении объема внеклеточной жидкости и плазмы, изменении сопротивления почечных сосудов или снижении реакций на норадреналин и ангиотензин II.

Рамиприл. Применение рамиприла приводит к значительному снижению периферического артериального сопротивления. Как правило, значительных изменений почечного плазмотока или скорости клубочковой фильтрации не происходит. У пациентов с артериальной гипертензией назначения рамиприла приводит к снижению артериального давления как в горизонтальном, так и в вертикальном положении, не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект наступает примерно через 1-2 часа после приема разовой дозы. Максимальный эффект после приема разовой дозы обычно наступает через 3-6 часов. Антигипертензивный эффект после приема разовой дозы обычно сохраняется в течение 24 часов.

При длительном лечении с применением рамиприла максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-4 недели. Доказано, что при длительной терапии антигипертензивный эффект сохраняется в течение 2 лет.

Внезапное прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления (феномен рикошета).

Гидрохлоротиазид. Что касается гидрохлоротиазида, то начало диуретического эффекта наступает примерно через 2:00 и продолжается в течение 6-12 часов, а максимальный эффект достигается через 4 часа.

Антигипертензивный эффект наступает через 3-4 дня лечения и может продолжаться в течение 1 недели после завершения лечения.

Антигипертензивный эффект сопровождается незначительным увеличением скорости клубочковой фильтрации, сосудистого сопротивления почечного русла и активности ренина в плазме крови.

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида. В ходе клинических исследований было установлено, что применение этой комбинации приводит к более значительному снижению артериального давления, чем применение каждой из действующих веществ отдельно. Одновременное применение рампирилу и гидрохлоротиазида уменьшает потерю калия, сопровождает диуретический эффект, вероятно, вследствие угнетения активности ренин-ангиотензин-. Комбинирование ингибитора АПФ с тиазидными диуретиками приводит синергический эффект, а также уменьшает риск возникновения гипокалиемии, вызванной применением самого диуретика.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС). Сообщалось о двух крупных рандомизированных контролируемых исследования применения комбинации ингибитора АПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II: «ONTARGET» (телмисартана отдельно и в сочетании с рамиприлом) и «VA NEPHRON-D» (пациенты с диабетической нефропатией). Исследование «ONTARGET» проводили у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими признаками поражения органов-мишеней. Исследование «VA NEPHRON-D» проводили у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значимых преимуществ комбинированной терапии по почечных и / или сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в то время как при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Поскольку фармакодинамические характеристики этих препаратов подобные, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

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

В исследовании ALTITUDE (применение алискиреном при сахарном диабете 2-го типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) оценивали преимущества добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек , сердечно-

сосудистые заболевания или обеими патологиями. Это исследование было завершено досрочно из-за повышения риска нежелательных клинических последствий. В группе приема алискиреном по сравнению с группой приема плацебо была отмечена большая частота случаев смерти по сердечно-сосудистым причинам и инсульта, а также повышение частоты серьезных нежелательных явлений (гиперкалиемии, артериальной гипотензии и дисфункции почек). этой комбинации.

Фармакокинетика

Рамиприл

Всасывания. После приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 часа. Учитывая количество вещества, обнаруженного в моче, всасывания составляет не менее 56%, и на него существенно не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после приема препарата в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45%.

Максимальные концентрации в плазме крови рамиприлата, единого активного метаболита рамиприла, достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. После применения обычных доз рамиприла 1 раз в сутки равновесная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается через 4 дня лечения.

Распределение. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 73% для рамиприла и 56% для рамиприлата.

Метаболизм. Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата и к дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновои кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

Вывод. Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови многофазным. Из-за мощного насыщающих связывания с АПФ и медленную диссоциации по связи с ферментом рамиприлат обладает пролонгированным терминальную фазу вывода при очень низких концентрациях в плазме крови. Эффективный период полувыведения рамиприла после приема повторных доз 5-10 мг рамиприла 1 раз в сутки составляет 13-17 часов и дольше при применении низких доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность фермента к связыванию с Рамиприлат является насыщающей. После приема разовой дозы рамиприла ни рамиприл, ни его метаболит не проявлялись в грудном молоке. Однако неизвестно, какой эффект имеет прием повторных доз.

Пациенты с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция рамиприлата снижена, а почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме крови, которые снижаются медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции печени преобразования рамиприла в рамиприлат происходит медленнее из-за снижения активности печеночных эстераз. У таких пациентов наблюдается увеличение уровней рамиприла в плазме крови. Впрочем, максимальные концентрации рамиприлата в плазме крови этих пациентов не отличались от таковых у лиц с нормальной функцией печени.

Гидрохлоротиазид

Всасывания. После приема из желудочно-кишечного тракта всасывается 70% гидрохлоротиазида. Максимальные концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-5 ч.

Распределение. Для гидрохлоротиазида связывания с белками плазмы крови составляет около 40%.

*Метаболизм. Г*идрохлоротиазид метаболизируется в печени в очень незначительных количествах.

Вывод. Гидрохлоротиазид выводится почками практически полностью (> 95%) в неизмененном виде; 50-70% разовой дозы выводится в течение 24 часов. Период полувыведения составляет 5-6 часов.

Пациенты с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция гидрохлоротиазида снижена, а почечный клиренс гидрохлоротиазида пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови, снижается медленнее, чем у лиц со здоровыми почками.

Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлоротиазида не претерпит существенных изменений.

Не проводилось никаких исследований фармакокинетики гидрохлоротиазида у пациентов с сердечной недостаточностью.

Рамиприл и гидрохлоротиазид. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида НЕ следовало на их биодоступность. Комбинированный препарат может считаться биоэквивалентным к препаратам, которые содержат отдельные действующие вещества.

Доклинические данные по безопасности. У животных применения комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида в дозе до 10000 мг / кг массы тела не приводило к возникновению острых токсических явлений. Введением повторных доз животным продемонстрировало лишь нарушений электролитного баланса. Исследования мутагенности и канцерогенности этой комбинации не проводились, поскольку применение отдельных компонентов не обнаружили никаких рисков. Исследования репродуктивной токсичности показали, что комбинация несколько более токсичным, чем любая из действующих веществ, взятая отдельно, однако ни одно из исследований не показало тератогенных эффектов

Показания

Лечение артериальной гипертензии. Применение этой фиксированной комбинации показано пациентам, у которых артериальное давление не контролируется должным образом при монотерапии рамиприлом или гидрохлоротиазидом.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприла или другим ингибиторам АПФ (ангиотензин-превращающего фермента), гидрохлоротиазида, других тиазидных диуретиков, сульфаниламидам или к любой из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. Раздел «Состав»).
- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ранее перенесенный на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- артериальная гипотензия или гемодинамически нестабильные состояния;
- одновременное применение ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения (гемофильтрация), которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, поскольку такое применение может привести к анафилактических реакций тяжелой степени. Такие экстракорпоральных методов лечения включают диализ или гемофильтрации с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и

аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз почечной артерии при наличии единственной почки.
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) у пациентов, которым не проводится гемодиализ;
- клинически значимые нарушения электролитного баланса, течение которых может ухудшаться во время лечения (см. Раздел «Особенности применения»);
- резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия;
- рефрактерная гипонатриемия;
- симптомная гиперурикемия (подагра);
- анурия;
- тяжелое нарушение функции печени, печеночная энцефалопатия;
- беременность или планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин);
- одновременное применение с препаратами антагонистов рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией;
- детский возраст (до 18 лет).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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»).

Еда. Одновременный прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию рамиприла.

Противопоказаны комбинации

Методы экстракорпоральной терапии, в результате чего происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например мембран из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата - учитывая повышенный риск развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных средств.

Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано для применения у пациентов с диабетом или пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <60 мл / мин) и Не рекомендуется для применения всем другим пациентам.

Одновременное применение с препаратами антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано для применения у пациентов с диабетической нефропатией но не рекомендуется для применения всем другим пациентам.

Комбинации, требующие особой осторожности

Триметоприм в комбинации с фиксированной дозой сульфаметоксазола: увеличение числа случаев гиперкалиемии наблюдалось у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ и триметоприм в комбинации с фиксированной дозой сульфаметоксазола.

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин). Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому нужно тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Антигипертензивные лекарственные средства (например диуретики) и другие действующие вещества, которые могут снижать артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Возможно увеличение риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы» применительно диуретиков).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие действующие вещества (например эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла. Рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут вызвать изменения картины крови. Повышенная вероятность возникновения гематологических реакций (см. Раздел «Особенности применения»).

Соли лития. Поскольку ингибиторы АПФ способны уменьшить выведение лития, это может привести к увеличению токсичности лития. Необходимо регулярно контролировать уровень лития в плазме крови. При одновременном применении тиазидных диуретиков может повышаться риск токсичности лития и увеличиваться уже повышенный риск токсичности лития, вызванный применением ингибиторов АПФ. Поэтому не рекомендуется одновременно применять комбинацию рамиприл / гидрохлоротиазид и литий.

Противодиабетические средства, включая инсулин. Могут возникнуть гипогликемические реакции. Гидрохлоротиазид может ослаблять действие противодиабетических препаратов. Поэтому в начале одновременного применения этих препаратов необходимо особенно тщательно контролировать уровень глюкозы в крови. Метформин следует применять с осторожностью, учитывая риск лактатного ацидоза за счет возможной обусловленной гидрохлоротиазидом функциональной почечной недостаточности.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота. Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата Лацеран НСТ. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском нарушения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

Пероральные антикоагулянты. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом антикоагулянтный эффект может ослабляться.

Кортикостероиды, АКТГ, амфотерицина В, карбеноксолон, употребление большого количества лакрицы, слабительные средства (при длительном применении) и другие при одновременном назначении препараты или действующие вещества, которые уменьшают количество калия в плазме крови. Повышенный риск возникновения гипокалиемии.

Препараты наперстянки, действующие вещества, которые способны увеличивать продолжительность интервала QT, антиаритмические средства. При наличии нарушений электролитного баланса (например гипокалиемии, гипомагниемии) Проаритмические эффекты могут усиливаться, а антиаритмические эффекты - ослабляться.

Лекарственные средства, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови

Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлоротиазид принимать одновременно с препаратами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови (такими как гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства) и нижеуказанных препаратов, вызывающих полиморфное тахикардию пируэтной типа (желудочковой тахикардии) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пируэтной тахикардии:

- антиаритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);
- некоторые нейролептики (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамемазин, сульпирид, сультопридом, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Метилдопа. Сообщалось об отдельных случаях возникновения гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Холестирамин или другие ионообменные смолы, которые применяют внутрь. Нарушение абсорбции гидрохлоротиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать не менее чем за 1 часа до или через 4-6 ч после применения этих препаратов.

Кураreподобные миорелаксанты. Возможно усиление и увеличение продолжительности действия миорелаксантов.

Соли кальция и препараты, увеличивающие уровень кальция в плазме крови. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом можно ожидать увеличения концентраций кальция в плазме крови, поэтому необходимо тщательно контролировать уровень кальция в плазме крови.

Карбамазепин. Существует риск возникновения гипонатриемии вследствие усиления эффекта гидрохлоротиазида.

Контрастные вещества, содержащие йод. В случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, существует

повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно если вводятся большие дозы контрастного вещества, содержащего йод.

Пенициллин. Экскреция гидрохлоротиазида происходит в дистальных канальцах нефрона, из-за чего экскреция пенициллина снижается.

Хинин. Гидрохлоротиазид уменьшает выведение хинина.

Вилдаглиптин. Наблюдалось повышение частоты развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ и вилдаглиптин.

Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Возможно повышение риска развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно получают ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдагриптин. Начинать такую терапию следует с осторожностью.

Гепарин. Возможно повышение сывороточных концентраций калия.

Салицилаты

При применении высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

Циклоспорин

При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений вроде подагры.

Алкоголь. Рамиприл может приводить к повышенной вазодилатации и, таким образом, усиливать эффект алкоголя.

Алкоголь, барбитураты, наркотики или антидепрессанты. Могут усиливать ортостатическую гипотензию.

Соль. Возможно ослабление антигипертензивного эффекта препарата при увеличении потребления соли в диете.

Бета-блокаторы и диаксозида. Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диаксозида.

Амантадин. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, амантадина.

Прессорные амины (например адреналин). Возможно ослабление эффекта прессорных аминов, но не в той мере, которая исключила бы их применения.

Антиподагрични средства (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол). Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Вероятно появление необходимости увеличения дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Антихолинергические средства (например атропин, биперидена). Из-за ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости эвакуации из желудка биодоступность диуретиков тиазидного типа возрастает.

Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов

Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. Раздел «Особенности применения»).

Специфическая гипосенсибилизация. Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и по другим аллергенам.

Особенности применения

Особые группы пациентов

Беременность. Лечение ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует начинать в период беременности. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибитором АПФ / антагонисты рецепторов ангиотензина II является абсолютно необходимым, пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другие антигипертензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ / антагонисты рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать лечение другим препаратом (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Пациенты с высоким риском возникновения артериальной гипотензии

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-(РААС). У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек вследствие угнетения АПФ. Это особенно касается случаев, когда ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначают впервые или впервые повышают дозу. Повышение активности ренин-ангиотензин-, требующее медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, у пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью
- с гемодинамически значимой обструкцией путей притока или оттока крови из левого желудочка (например стенозом аортального или митрального клапана)
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки
- с выраженной или латентной нехваткой жидкости или электролитов (включая пациентов, получающих диуретики);
- с циррозом печени и / или асцитом;
- каким выполняют обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, которые могут вызвать артериальную гипотонию.

Перед началом лечения, как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов (однако у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить с точки зрения риска перегрузки объемом жидкости).

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом Лацеран НСТ может быть либо усиленной или уменьшенной. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени, который сопровождается отеками и / или асцитом, активность ренин-ангиотензиновой системы может быть существенно повышенной; поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(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 «Фармакологические»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, она должна применяться только под наблюдением специалиста и при частого и тщательного контроля функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

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

Пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ 60 мл / мин) комбинированное применении Лацеран НСТ и алискиреном противопоказано (см. «Противопоказания»).

Хирургическое вмешательство. Если это возможно, то лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, следует прекратить за 1 день до проведения хирургического вмешательства.

Нестабильная или стойка сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.

Пациенты с риском возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии. В начальной фазе лечения пациент требует тщательного медицинского наблюдения.

Первичный гиперальдостеронизм. Комбинация рамиприла / гидрохлоротиазид не является препаратом выбора при лечении первичного гиперальдостеронизма. Однако, если рамиприл / гидрохлоротиазид применять пациенту с первичным гиперальдостеронизмом, необходимо тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

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

Пациенты с заболеваниями печени. У пациентов с заболеваниями печени нарушения электролитного баланса, возникающих вследствие лечения диуретиками гидрохлоротиазид, могут привести к развитию печеночной энцефалопатии.

При печеночных расстройствах и в случае прогрессирующих заболеваний печени тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку эти препараты могут вызвать внутрипеченочный холестаз, а даже минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы. Гипотиазид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

Контроль функции почек. Функцию почек необходимо контролировать до и во время проведения лечения и соответствующим образом корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Пациенты с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы») требуют особенно тщательного контроля. Существует риск ухудшения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки, а также в случае поражения почечных сосудов, в том числе у пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с заболеванием почек тиазиды могут спровоцировать внезапное появление уремии. У пациентов с нарушением функции почек возможные кумулятивные эффекты действующих веществ. Если прогрессирования почечной дисфункции становится очевидным, на что указывает увеличение количества остаточного азота, то следует тщательно взвесить решение о продлении лечения. Следует рассмотреть возможность прекращения лечения диуретиком (см. Раздел «Противопоказания»).

Нарушение электролитного баланса. Как и у всех пациентов, получающих лечение диуретиками, необходимо регулярно через соответствующие промежутки времени измерять уровень электролитов в плазме крови. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут вызвать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемии, гипонатриемии и гипохлоремический алкалоз).

Хотя при применении тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия, одновременное применение рамиприла может уменьшить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Риск гипокалиемии является самым высоким у пациентов с циррозом печени, пациентов с увеличенным диурезом, у пациентов, получающих недостаточное количество электролитов, а также у пациентов, которые одновременно получают лечение кортикостероидами и АКТГ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »). В течение первой недели лечения следует определить начальные уровни калия в плазме крови. При обнаружении пониженных уровней калия необходимо провести коррекцию.

Может возникнуть дилюцийна гипонатриемия. Низкие уровни натрия сначала могут быть бессимптомными, поэтому очень важно регулярное определение его количества. У пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени такие анализы следует проводить значительно чаще.

Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагнезиемии.

Контроль уровня электролитов гиперкалиемия

У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, такие как Лацеран НСТ, возникала гиперкалиемия. В группу риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, лица пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с нелеченным или ненадлежащим контролируемым сахарным диабетом или те, кто принимает соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови, или пациенты с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация или метаболический ацидоз. Если показано одновременное применение указанных выше препаратов, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Контроль содержания электролитов гипонатриемия. У некоторых пациентов, которые принимали рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАГ) с последующим возникновением гипонатриемии. Рекомендуется регулярный контроль уровня натрия в плазме крови у пожилых людей и у других пациентов с риском развития гипонатриемии.

Печеночная энцефалопатия. У пациентов с заболеваниями печени нарушения электролитного баланса, возникающее вследствие лечения диуретиками, в том числе гидрохлоротиазидом, может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В случае печеночной энцефалопатии лечение следует немедленно отменить.

Гиперкальциемия. Гидрохлоротиазид стимулирует реабсорбцию кальция в почках, что может привести к возникновению гиперкальциемии. Это может искажать результаты тестов, которые проводят с целью исследования функции паращитовидных желез.

Ангионевротический отек. Сообщалось о ангионевротический отек у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. Раздел «Побочные реакции»). Этот риск повышается у пациентов, одновременно получающих такие лекарственные средства, как ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин.

В случае возникновения ангионевротического отека лечения Лацеран НСТ следует немедленно прекратить и начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение по крайней мере 12-24 часов и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как Лацеран НСТ, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой / рвотой или без них).

Анафилактические реакции во время десенсибилизации. При применении ингибиторов АПФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Перед проведением гипосенсибилизации временно прекратить прием препарата Лацеран НСТ.

Нейтропения / агранулоцитоз. Случаи нейтропении / агранулоцитоза наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желательно проводить в начале лечения и при наличии у пациента нарушения функции почек, сопутствующего коллагеноза (например системной красной волчанки или склеродермии) и в случае одновременного приема других лекарственных средств, которые могут вызвать изменения картины крови (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

Этнические различия. Ингибиторы АПФ значительно чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выраженной у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у чернокожих пациентов с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

Спортсмены. Гидрохлоротиазид может дать положительный результат при проведении допинг-теста.

*Метаболические и эндокринные эффект*ы. Лечение тиазидами может повлечь нарушение толерантности к глюкозе. В некоторых случаях пациентам с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина и пероральных противодиабетических средств. При лечении тиазидами латентная форма сахарного диабета может перерасти в манифестную.

Терапия тиазидными диуретиками может сопровождаться повышением уровней холестерина и триглицеридов. У некоторых больных применение тиазидных диуретиков может спровоцировать развитие гиперурикемии или острого приступа подагры.

Кашель. При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Как правило, этот кашель является непродуктивным, длительным и исчезает после прекращения лечения. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить при возможности возникновения кашля, вызванного ингибиторами АПФ.

Острая миопия и вторичная острая глаукома. Гидрохлоротиазид является препаратом сульфонамида. Сульфаниламиды и производные сульфонамида могут вызвать реакции идиосинкразии, приводящих к временной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя острое начало снижения остроты зрения или глазной боли и обычно возникают в срок от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата.

Нелеченная острая глаукома может привести к стойкой потере зрения. Первичным мерой лечения этого состояния является прекращение приема препарата можно быстрее. Скорая медицинская или хирургическая помощь может потребоваться в случае, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию к сульфонамида или пенициллина в анамнезе.

Другие. У пациентов, независимо от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы, могут возникать реакции повышенной чувствительности. Сообщалось о возможности обострения или активизации системной красной волчанки.

Препарат может влиять на результаты таких лабораторных анализов:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови
- лечение следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

Немеланомного рак кожи

Результаты двух последних фармакоэпидемиологического исследований (согласно датским общенациональными источниками информации, включая датский реестр случаев рака и государственный реестр назначения лекарств) показали совокупный дозозависимый связь между применением высоких суммарных доз гидрохлоротиазида и возникновением базально-клеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Возможно механизмом развития может выступать фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид отдельно или в комбинации с

другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на наличие новых очагов поражения, а также изменений в существующих, и сообщать врачу о любых подозрительных поражения кожи . Подозрительные поражения кожи следует немедленно обследовать, включая гистологическое исследование биопсий.

Пациентам следует рекомендовать ограничить пребывание под солнечными лучами и УФ-лучами, а в случае их влияния, следует использовать надлежащую защиту кожи для минимизации риска рака кожи.

Применение гидрохлоротиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов, с раком кожи в анамнезе (дов. Раздел «побочные реакции»).

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

Некоторые побочные эффекты (например симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции, является рискованным в тех ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами).

Это особенно касается начала лечения или перехода на применение других препаратов. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять транспортным средством или работать с механизмами в течение нескольких часов.

Применение в период беременности или кормления грудью

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Кормления грудью. Препарат Лацеран НСТ противопоказано применять в период кормления грудью. Количество рамиприла и гидрохлоротиазида, проникающего в грудное молоко, такова, что при применении терапевтических доз рамиприла и гидрохлоротиазида младенец, который находится на грудном вскармливании, может понести их влияния. Поскольку нет надлежащих данных относительно применения рамиприла во время кормления грудью, желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых в

период кормления грудью является более безопасным, особенно при грудном кормлении новорожденных или недоношенных младенцев. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Применение тиазиду кормящим грудью, сопровождалось уменьшением или даже полным прекращением выработки молока. Может возникать повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Поскольку их сочетание действующих веществ может приводить к тяжелым нежелательных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении или грудного кормления или лечения, в зависимости от важности этой терапии для матери.

Способ применения и дозы

Для перорального применения.

Препарат рекомендуется принимать 1 раз в сутки в одно и то же время, желательно утром.

Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата (см. Раздел «Фармакокинетика»). Таблетки следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

Взрослые. Дозу корректировать индивидуально, в зависимости от особенностей пациента (см. Раздел «Особенности применения») и уровней артериального давления. Применение фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида, как правило, рекомендуется только после титрования доз каждого из ее отдельных компонентов.

Начинают лечение с низкой возможной дозы. В случае необходимости дозу можно постепенно увеличивать до достижения целевого показателя артериального давления. Максимальная суточная доза составляет 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты, получающие диуретики. Рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у пациентов, получающих диуретики, в начале лечения может возникать артериальная гипотензия. Перед тем как начать лечение препаратом, следует уменьшить дозу диуретика или прекратить.

Пациенты с нарушением функции почек. Из-за наличия гидрохлоротиазидного компонента препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин) (см. Раздел «Противопоказания»). Пациентам с нарушением функции почек могут быть

показаны низкие дозы препарата. Пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл / мин следует лечить только с применением низкой дозы фиксированной комбинации рамиприла / гидрохлоротиазида после монотерапии рамиприлом. Максимальная суточная доза * составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени лечение следует начинать исключительно под тщательным контролем. Максимальная суточная доза * в таких случаях составляет 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Препарат противопоказан в случае тяжелого нарушения функции печени (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, особенно в очень старых и немощных пациентов, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно, учитывая высокую вероятность возникновения побочных реакций.

* Для достижения необходимой дозировки следует применять комбинацию препаратов в соответствующей дозировке.

Дети

Препарат не рекомендуется применять детям, поскольку недостаточно данных о его эффективности и безопасности для таких пациентов.

Передозировка

Симптомами передозировки являются устойчивый диурез, чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензии, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, нарушение сознания, в том числе кома, эпилептические припадки, мозговые судороги, парез и паралитическая кишечная непроходимость .

Передозировка гидрохлоротиазида может привести к острой задержки мочи у пациентов, склонных к этому (например, с гиперплазией предстательной железы), тахикардии, слабости, головокружения, спазмов мышц, полиурии, олигурии, анурии, гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии, алкалоза, повышение уровня азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Лечение симптоматическое и поддерживающее. К лечебных мероприятий относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе восстановление объема потерянной жидкости и солей, введение агонистов альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамиду). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится путем гемодиализа.

Побочные реакции

Профиль безопасности препарата рамиприл / гидрохлоротиазид содержит данные о побочных эффектах, возникающих вследствие артериальной гипотензии и / или уменьшения ОЦК вследствие увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызвать постоянный кашель, тогда как действующее вещество гидрохлоротиазид может нарушать метаболизм глюкозы, жиров и мочевой кислоты. Оба вещества имеют необратимую действие на уровень калия в плазме крови. К тяжелым побочным реакциям относятся ангионевротический отек или анафилактоидные реакции, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения / агранулоцитоз.

Частота возникновения побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до <1/10); нечасто (от ≥ 1/1 000 до <1/100); редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000) очень редко (<1/10 000) неизвестно (не может быть рассчитана по имеющимся данным). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Очень редко	неизвестн
Сердечные расстройства		Ишемия миокарда, включая стенокардию; тахикардия аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки		Инфаркт ортостати артериал гипотензи

Со стороны крови и лимфатической системы		Уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, гемолитическая анемия, снижение количества тромбоцитов	Апластическая анемия	Угнетени костного нейтропе числе агранулоц панцитоп эозинофи гемоконц случае за жидкости
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезии, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения, дисгевзия, агевзия		Церебрал ишемия, ишемиче инсульт и транзитор ишемиче нарушени психомот функций,
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит		Ксантопс уменьшен слезоотде результат гидрохло
Со стороны органов слуха и лабиринта		Звон в ушах		нарушени

Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит	Синусит, одышка, заложенность носа		Бронхосп числе обс бронхиал аллергич альвеолит респират дистресс, числе пне некардио отек легк вследстви гидрохло
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, неприятные ощущения в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запор, гингивит вследствие действия гидрохлоротиазида	Рвота, стоматит, глоссит, диарея, боль в верхней части живота, сухость во рту, жажда	Панкреат редких сл сообщало летальны последств применен ингибито повышени ферментс поджелуд железы, ангионевр отек тонк кишечник сиалоаден вследстви гидрохло
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность увеличение мочеобразования; повышение уровня мочевины в крови и креатинина		Ухудшени фоновой протеину интерстиц нефрит во действия гидрохло

Со стороны кожи и подкожных тканей		Ангионевротический отек в очень исключительных случаях - нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход; псориатический дерматит гипергидроз; высыпания, в частности макулопапулезные; зуд алопеция		Токсичес эпидерма некролиз Стивенса Джонсона мультифо эритема, обострени псориаза, эксфолиа дерматит фотосенс онихолиз пемфигои лихеноид или энант крапивни системна волчанка действия гидрохло
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Миалгия		Артралги мышечны мышечна мышечно скованно тетаниче судороги действия гидрохло
Со стороны эндокринной системы				Синдром секреции

Метаболические и алиментарные расстройства	Декомпенсация сахарного диабета, уменьшение толерантности к глюкозе, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня мочевой кислоты, обострение подагры, повышение уровня холестерина и / или триглицеридов в результате действия гидрохлоротиазида	Анорексия, снижение аппетита, снижение уровня калия в плазме вследствие действия гидрохлоротиазида	Повышение уровня калия в плазме вследствие действия рамиприла	Снижени натрия в крови, гл метаболи алкалоз, гипохлор гипомагн гиперкал дегидрата гипохлор алкалоз, индуциро печеночн энцефало печеночн результат гидрохло
Сосудистые расстройства		Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопе, приливы		Тромбоз значител уменьше сосудист гипоперф синдром васкулит, некротиз ангииты
Нарушение общего состояния	Повышенная утомляемость, астения	Боль в груди, пирексия		Истощен

Со стороны иммунной системы				Анафилак или анафилак реакции н рамиприл анафилак реакции н гидрохло повышен антинукл антител
Гепатобилиарной система		Холестатический или цитолитический гепатит (в очень исключительных случаях - с летальным исходом), повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгатов билирубина, калькулезный холецистит в результате действия гидрохлоротиазида		Острая пе недостато холестати желтуха, поврежде печеночн
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Транзиторная эректильная импотенция		Снижени гинекома
Со стороны психики		Угнетенное настроение, апатия, тревожность, нервозность, нарушения сна, включая сонливость		Спутанно сознания внимания

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы)				Немеланс кожи (баз клеточна карцином плоскокл карцином вследстви общей доз гидрохлор (Совокупн эффект)

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

с. Гангувала, Паонта Сахиб, Дистрикт Сирмоур, Химачал-Прадеш 173025, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.