

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида;

*вспомогательные вещества:* натрия гидрокарбонат, лактоза, натрия кроскармеллоза, крахмал кукурузный, натрия стеарилфумарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* плоские таблетки без оболочки, в форме капсул, белого или почти белого цвета с чертой с одной стороны и пометкой «12,5» с другой стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные лекарственные средства ингибиторов АПФ. Рамиприл и диуретики. Код АТХ С09В А05.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

#### *Рамиприл*

Рамиприлат - активный метаболит рамиприла, подавляет фермент дипептидилкарбоксипептидазы I (АПФ или кининаза II).

В плазме крови и в тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активное сосудосуживающее вещество ангиотензин II, также вызывает разрушение активного вазодилататора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и угнетение разрушения брадикинина приводит 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 (обычно для популяции характерен низкий уровень активности ренина) реакция на монотерапии ингибиторами АПФ (АПФ) в среднем была менее выраженной, чем у пациентов других рас.

### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид является диуретиком тиазидного ряда. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков пока окончательно невыясненным. Они замедляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах. Усиленное выведение этих ионов через почки сопровождается увеличением мочеобразования (вследствие осмотического связывания воды). Повышается выведение калия и магния, снижается выведение мочевой кислоты. Возможными механизмами антигипертензивного действия гидрохлоротиазида могут быть: изменен баланс натрия, уменьшение экстрацеллюлярного объема воды и плазмы, изменение резистентности сосудов почек, а также снижение чувствительности к ангиотензину II.

### Фармакодинамический эффект.

### *Рамиприл*

Применение рамиприла вызывает заметное снижение периферического сопротивления артерий. Как правило, нет никаких значительных изменений в потоке плазмы в почках и скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с артериальной гипертензией назначения рамиприла приводит к снижению давления крови в положении стоя и лежа без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений. У большинства пациентов начало гипотензивного эффекта после приема однократной дозы проявляется через 1-2 часа после перорального применения. Пиковый эффект однократной дозы обычно достигается в пределах 3-6 часов после перорального применения. Гипотензивный эффект однократной дозы обычно длится в течение 24 часов. При длительном лечении рамиприлом максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается через 3-4 недели лечения. Доказано, что при длительной терапии антигипертензивный эффект сохраняется в течение 2 лет. Внезапное прекращение применения рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления.

## *Гидрохлоротиазид*

При приеме гидрохлоротиазида начало диуретического эффекта имеет место через 2 часа, а его пик - примерно через 4 часа, эффект длится в течение 6-12 часов.

Гипотензивный эффект наступает на 3-4-й день от начала терапии и может продолжаться в течение 1 недели после прекращения лечения.

Эффект снижения артериального давления сопровождается незначительным увеличением скорости клубочковой фильтрации, резистентности сосудов почек и активности ренина в плазме крови.

## Одновременное применение рамиприла-гидрохлоротиазида

В ходе клинических исследований было установлено, что применение комбинации приводит к более значительному снижению артериального давления, чем применение отдельных компонентов. Возможно, из-за блокады ренин-ангиотензин-одновременное применение рамиприла с гидрохлоротиазидом уменьшает потерю калия, сопровождает диуретический эффект. Комбинирование ингибитора АПФ с тиазидными диуретиками приводит к синергетический эффект, а также уменьшает риск возникновения гипокалиемии, вызванной применением самого диуретика.

## *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Сообщалось о двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях ( «ONTARGET» (телмисартана отдельно и в сочетании с рамиприлом) и «VA NEPHRON-D» (пациенты с нефропатией при диабете)) использование комбинации ингибитора АПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование «ONTARGET» проведено у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом 2 типа, который сопровождается признаками повреждения органов-мишеней. Исследование «VA NEPHRON-D» проводили у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали положительное влияние на функции почек и / или сердечно-сосудистые осложнения и смертности, но наблюдалось увеличение

риска гиперкалиемии, острое повреждение почек и / или гипотензии, по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических свойств, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

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

Исследование «ALTITUDE» (применение алискиреном при сахарном диабете 2 типа с конечной точкой заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек) тестировало преимущества добавления алискиреном к ста артной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа и хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, или обоих. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска развития неблагоприятных последствий. Сердечно-сосудистая смерть, инсульт и серьезные побочные эффекты (гиперкалиемия, гипотензия и заболевания почек) были чаще при применении алискиреном, чем плацебо.

## **Фармакокинетика**

### Рамиприл

После приема рамиприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсорбция составляет 50-60% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1 часа. Период полувыведения рамиприла составляет 1 час. Рамиприл метаболизируется в печени. Основным метаболитом является рамиприлат, мощность которого как ингибитора АПФ в 6 раз больше по сравнению с рамиприлом. Максимальная концентрация рамиприлата в сыворотке крови достигается через 2-4 часа после введения, постоянная концентрация в плазме крови достигается через 4 дня.

Примерно 73% рамиприла и 56% рамиприлата связывается с белками плазмы крови.

Рамиприл и рамиприлат в основном выводятся с мочой (примерно 60%), преимущественно в виде метаболитов, и менее 2% от введенной дозы выводится в неизменном виде рамиприла.

Рамиприлат выводится через несколько стадий. После введения рамиприла в терапевтической дозе конечный период полувыведения составляет от 13 до 17 часов.

*У пациентов с почечной недостаточностью замедляется выделение рамиприла, рамиприлата и их метаболитов, поэтому дозу необходимо корректировать в зависимости от функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).*

*У пациентов с печеночной недостаточностью метаболическое преобразование рамиприла в рамиприлат может замедляться из-за снижения активности печеночных эстераз, что вызовет повышение концентрации рамиприла в сыворотке крови (см. Раздел «Способ применения и дозы»).*

### Гидрохлоротиазид

После приема желудочно-кишечного тракта всасывается 70% гидрохлоротиазида. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-5 ч. Он связывается с белками плазмы примерно на 40%. Гидрохлоротиазид метаболизируется в печени в очень незначительных количествах. 95% гидрохлоротиазида выводится почками в неизменном виде. Вывод является результатом канальцевой экскреции. После перорального применения одной дозы 50-70% выводится в пределах 24 часов. Период полувыведения составляет от 5-6 часов.

*Пациенты с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»)*

Вывод гидрохлоротиазида почками снижается у пациентов с нарушением функции почек, клиренс гидрохлоротиазида пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации гидрохлоротиазида в плазме, которая медленнее снижается, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

*Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»)*

У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлоротиазида не менялась значительным образом. Фармакокинетика гидрохлоротиазида не исследовалась с участием пациентов с сердечной недостаточностью.

## Рамиприл и гидрохлоротиазид

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида не влияет на их биодоступность. Комбинированный препарат можно считать биоэквивалентным к препаратам содержащим отдельные действующие вещества.

### Доклинические данные по безопасности

У крыс и мышей применения комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида в дозе до 10000 мг / кг массы тела не привело к возникновению острых токсических явлений. Исследования с введением повторных доз крысам и обезьянам продемонстрировали лишь возникновения нарушений электролитного баланса. Исследования по изучению мутагенности и канцерогенности этой комбинации не проводили, поскольку исследования отдельных компонентов не обнаружили никаких рисков. Исследования по изучению репродуктивной токсичности показали, что комбинация несколько более токсичная, чем любая из действующих веществ, взятая отдельно, однако ни одно из исследований не показало тератогенных эффектов этой комбинации.

### **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 рамиприлу или другим ингибиторам АПФ, гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, сульфаниламидам или к любому другому веществу, входящему в состав препарата;
- печеночная энцефалопатия, тяжелое нарушение функции печени;
- гипотензия или гемодинамически нестабильное состояние;
- анурия;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II);
- первичный гиперальдостеронизм;
- экстракорпоральное лечения, что приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);

- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при единой функционирующей почке;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл / мин) у пациентов, которым не проводится гемодиализ;
- клинически значимые нарушения электролитного баланса, которые могут ухудшиться после лечения;
- симптоматическая гиперурикемия (подагра);
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>);
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- кормления грудью (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **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 острая почечная недостаточность), по сравнению с применением только одного средства, влияет на РААС (см. разделы «Особенности применения», «Противопоказания» и «Фармакологические»).

### Противопоказанные комбинации

Экстракорпоральное лечение, которое приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такое как диализ или гемофильтрация с определенными мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитрила мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата приводит к повышенному риску тяжелых анафилактических реакций. Если такое лечение необходимо, следует принять решение о применении другого типа мембраны для диализа или другого класса антигипертензивных препаратов.

## Предупреждения по применению

Соли калия, гепарин, диуретики, задерживают калий и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин): может появиться гиперкалиемия; поэтому необходим тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

*Антигипертензивные препараты* (например диуретики) и другие вещества, которые могут уменьшить артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, большое потребление спиртного, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Следует предусмотреть вероятность риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Сосудосуживающие симпатомиметики и другие действующие вещества* (эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла: рекомендуется мониторинг артериального давления.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатические препараты и другие вещества, которые могут изменить количество клеток крови. Повышенная вероятность гематологических реакций.

Соли лития выведение лития может быть снижена из-за ингибиторы АПФ, и поэтому может повыситься токсичность лития. Следует проверять уровень лития в плазме крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков может увеличить риск токсичности лития и усилить уже повышенный риск токсичности лития из-за применения ингибиторов АПФ. Поэтому не рекомендуется комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида с литием.

*Противодиабетические препараты, включая инсулин:* могут появиться гипогликемические реакции. Гидрохлоротиазид может усилить эффект противодиабетических препаратов, поэтому рекомендуется особенно тщательный мониторинг глюкозы в крови в начальной фазе лечения.

*Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота* следует предусмотреть снижение антигипертензивного эффекта препарата Амприл® НЛ. Более того, сопутствующее лечение ингибиторами АПФ и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек и к повышению калиемии.

*Пероральные антикоагулянты:* антикоагулянтный эффект может быть снижен из-за одновременное применение гидрохлоротиазида.



Кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолон, большое количество солодки, слабительных средств (в случае длительного применения) и другие при одновременном назначении средства и средства, снижающие уровень калия в плазме повышенный риск гипокалиемии.

*Сердечные гликозиды, активные вещества*, как известно, удлиняют QT интервал, и антиаритмические препараты: их проаритмогенная токсичность может повыситься или их противоаритмический эффект уменьшается в присутствии электролитного дисбаланса (например гипокалиемии или гипомagneмией).

*Метилдопа*: возможен гемодиализ.

*Холестирамин или другие энтерально введенные ионообменные вещества*: снижается абсорбция гидрохлортиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать не менее чем за 1:00 до или через 4-6 ч после приема этих препаратов.

*Миорелаксанты, курареподобные*: возможно усиление и удлинение эффекта релаксации мышц.

Соли кальция и лекарственные средства, повышающие уровень кальция в плазме повышение концентрации кальция в сыворотке крови должно быть предусмотрено в случае сопутствующего введения гидрохлортиазида, поэтому необходимо тщательный мониторинг уровня кальция в сыворотке крови.

Карбамазепин риск симптоматической гипонатриемии через дополнительный эффект гидрохлортиазида.

*Контрастные соединения с йодом*: в случае обезвоживания, вызванного диуретиками, включая гидрохлортиазид, существует повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах контрастной соединения.

*Пенициллин*: гидрохлортиазид выделяется в дистальных канальцах нефрона и замедляет выведение пенициллина.

*Хинин*: гидрохлортиазид замедляет выведение хинина.

*Гепарин*: возможно повышение сывороточных концентраций калия.

*Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) или вилдаглиптин* : возможно повышение риска развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно получают такие средства, как ингибиторы mTOR

(например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Начинать такую терапию следует с осторожностью (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Особенности применения**

### Особые группы пациентов

*Беременность:* лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл или антагонистами рецептора ангиотензина II (АПРА) не следует начинать во время беременности. Если все же антигипертензивная терапия считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное лечение препаратами, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Если во время лечения Амприл® HL подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативную терапию (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Противопоказания»).

### Пациенты с особым риском возникновения артериальной гипотензии

#### Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-(РААС)

Пациенты с очень активированной РААС имеют риск значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек вследствие угнетения АПФ. Это особенно касается случаев, когда ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначается впервые или впервые повышают дозу.

Следует ожидать значительную активацию РААС, поэтому требуется медицинское наблюдение, включая мониторинг артериального давления, например для пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной сердечной недостаточностью с застойными явлениями;
- 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
- у которых существует или может развиваться водно-солевой дисбаланс (включая пациентов, принимающих диуретики);
- с циррозом печени и / или асцитом;
- которым выполняют обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, которые могут вызвать артериальную гипотонию.

Как правило, перед началом лечения рекомендуется провести необходимую терапию при обезвоженных, гиповолемии или недостатка электролитов (однако у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвешивать с точки зрения риска перегрузки объемом жидкости).

### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Существуют доказанные 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.

Нестабильная или стойкая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Пациенты с риском возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии

Начальная фаза лечения требует особого медицинского наблюдения.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

Комбинация рамиприла и гидрохлоротиазид не представляет приоритетное лечения первичного гиперальдостеронизма. Если комбинацию рамиприл и гидрохлоротиазид применять пациентам с первичным гиперальдостеронизмом, то следует тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Начальные дозы должны быть ниже и последующее титрование дозы должно быть более постепенным, поскольку существует большой шанс возникновения побочных эффектов, особенно в болезненных пациентов пожилого возраста.

#### *Пациенты с заболеваниями печени*

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

#### *Хирургическое вмешательство*

Рекомендуется, по возможности, прием ингибиторов АПФ, таких как рамиприл, прекратить за 1 день до хирургического вмешательства.

#### *Контроль функции почек*

Функцию почек следует оценивать до и во время лечения и проводить корректировку дозы, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный мониторинг необходим пациентам с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). 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.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек тиазиды могут привести к уремии. Кумулятивные эффекты действующих веществ могут развиваться у пациентов с нарушением функции почек. Если очевидным становится прогрессирование нарушения функции почек, на которое указывает увеличение количества остаточного азота, необходима внимательная переоценка терапии с учетом решения о прекращении терапии диуретиком (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Нарушение электролитного баланса*

Как для любого пациента, который принимает терапию диуретиками, следует через соответствующие интервалы периодически измерять уровень электролитов в плазме крови. Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызвать жидкостный или электролитный дисбаланс (гипокалиемии, гипонатриемии и гипохлоремический алкалоз). Хотя гипокалиемия и может развиваться при применении тиазидных диуретиков, сопутствующая терапия рамиприлом может уменьшить причиненный диуретиком гипокалиемии. Риск гипокалиемии является самым у пациентов с циррозом печени, у пациентов, имеющих быстрый диурез, у пациентов, получающих недостаточное количество электролитов, и у пациентов, принимающих сопутствующую терапию кортикостероидами или АКТГ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели после начала лечения. При обнаружении низкого уровня калия необходима коррекция дозы препарата.

Может возникнуть гипонатриемия разведения. Снижение уровня натрия сначала может быть асимптомно, поэтому очень важно регулярное определение его количества. Проводить анализы следует чаще у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени.

Продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

### *Гиперкалиемия*

Гиперкалиемия наблюдалась у некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая препарат Амприл® НЛ. Пациенты с риском развития гиперкалиемии включают: пациентов с почечной недостаточностью, старше 70 лет, неконтролируемым сахарным диабетом, пациентов, принимающих соли калия, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, повышающие уровень калия в плазме крови, пациентов с такими состояниями как обезвоживание, острая сердечная недостаточность или метаболический ацидоз. Если одновременное применение вышеуказанных препаратов считается целесообразным, рекомендуется регулярное наблюдение уровня калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Гипонатриемия*

Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАСАГ) и последующей гипонатриемии наблюдался у некоторых пациентов, принимавших рамиприл. У пожилых людей и пациентов склонных к риску гипонатриемии рекомендуется регулярное наблюдение уровня натрия в плазме крови.

### *Печеночная энцефалопатия*

Нарушение электролитного баланса через терапию диуретиками, включая гидрохлоротиазид, может привести к развитию печеночной энцефалопатии у пациентов с заболеваниями печени. В случае печеночной энцефалопатии лечение следует немедленно отменить.

### *Гиперкальциемия*

Гидрохлоротиазид стимулирует повторную абсорбцию кальция в почках и может привести к гиперкальциемии. Это может повлиять на результаты анализа функции паращитовидных желез.

### *Ангионевротический отек*

О ангионевротическом отеке сообщалось у пациентов, принимающих 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 ангионевротического отека следует прекратить прием препарата Амприл® НЛ.

Следует немедленно начать неотложную терапию. Пациенту следует находиться под наблюдением как минимум в течение 12-24 часов до полного исчезновения симптомов.

О ангионевротический отек кишечника сообщалось у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая препарат Амприл® НЛ (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с или без тошноты или рвоты).

### *Анафилактические реакции во время десенсибилизации*

При применении ингибиторов АПФ повышается вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых или другие аллергены. Эти реакции устраняются, когда временно перед десенсибилизацией прекращается применение препарата Амприл® НЛ.

### *Нейтропения / агранулоцитоз*

Редко нейтропения / агранулоцитоз также сообщалось об угнетении функции костного мозга. Рекомендуется проверять уровень лейкоцитов для выявления возможной лейкопении. Рекомендуется частый мониторинг в начальной фазе

лечения и у пациентов с нарушением функции почек, у пациентов с сопутствующим коллагенозом (например красная волчанка или склеродермия) и у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения в анализах крови (см. Разделы «Побочные реакции» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Острая миопия и вторичная острая глаукома.* Гидрохлоротиазид является препаратом сульфонида. Сульфаниламиды и производные сульфонида могут вызвать реакции идиосинкразии, которые приводят к временной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. 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 сульфонида или пенициллина в анамнезе.

#### *Этническое отличие*

Ингибиторы АПФ вызывают высокий процент ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Это может быть обусловлено тем, что у чернокожих пациентов с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

#### *Кашель*

При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Характерно, что этот кашель является непродуктивным, длительным и исчезает после прекращения терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует дифференцировать с другими видами кашля.

#### *Спортсмены*

Гидрохлоротиазид может вызвать положительный результат допинг теста.

#### *Метаболические и эндокринные эффекты*

Тиазидные терапия может повлиять на переносимость глюкозы. Пациентам с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных противодиабетических препаратов. Латентный сахарный диабет

может проявиться во время терапии тиазидами.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов ассоциировалось с терапией тиазидными диуретиками.

У некоторых больных применение тиазидных диуретиков может спровоцировать развитие гиперурикемии или острого приступа подагры.

#### *Другое*

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

#### *Особые предупреждения относительно неактивных ингредиентов*

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует применять пациентам с редкими наследственными нарушениями галактозной недостаточности, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением мальабсорбции глюкозы-галактозы.

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

Особенно в начале лечения, при увеличении дозы, замене лекарственного средства, а также в зависимости от индивидуальной реакции на лечение могут возникать побочные реакции (снижение артериального давления, головокружение). В этих случаях следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами в течение нескольких часов после приема препарата.

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

Препарат противопоказан беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Препарат противопоказан в период кормления грудью.

#### **Способ применения и дозы**

Комбинацию рамиприла с гидрохлортиазидом в фиксированной дозе рекомендуется применять только после предварительного индивидуального



титрования доз и контроля артериального давления.

Начинать лечение с низкой возможной дозы. В случае необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать в течение 2-3 недель до достижения целевого показателя артериального давления. Обычной поддерживающей дозой является 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида в сутки утром, а максимальная доза составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки.

Препарат принимают 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. Таблетку нельзя разжевывать или дробить, а следует глотать целиком, запивая жидкостью.

### Пропущенные дозы

Если доза препарата пропущена, ее следует принять как можно скорее. Однако, если факт пропуска дозы обнаружено в момент, близкий к времени приема следующей дозы, то тогда не стоит принимать пропущенную дозу, а придерживаться схемы регулярного дозирования. Не следует удваивать дозу.

### *Пациенты, принимающие диуретики*

Рекомендуется уделять внимание пациентам, попутно принимают диуретики, поскольку после начала лечения может развиваться артериальная гипотензия. Перед тем как начать лечение препаратом, следует уменьшить дозу диуретика или прекратить.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Из-за наличия гидрохлоротиазида препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин) (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции почек может потребоваться уменьшение дозы Амприл® НЛ. Пациентам с уровнями клиренса креатинина в диапазоне от 30 до 60 мл / мин следует лечиться только комбинацией низких фиксированных доз рамиприла и гидрохлоротиазида после монотерапии рамиприла. Максимальными разрешенными дозами есть 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки.

### *Пациенты с нарушениями функции печени*

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени лечение следует начинать под тщательным медицинским контролем. Максимальные

ежедневные дозы составляют 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Амприл® HL противопоказан в случаях тяжелого нарушения функции печени (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Пациенты пожилого возраста*

Начальная доза должна быть ниже, следующее титрование дозы должно быть более постепенным, учитывая высокую вероятность возникновения побочных реакций, особенно у болезненных пациентов в возрасте от 70 лет.

### **Дети**

Препарат не рекомендуется применять детям и подросткам в возрасте до 18 лет, поскольку недостаточно данных о его эффективности и безопасности для таких пациентов.

### **Передозировка**

*В зависимости от степени передозировки могут возникать следующие симптомы:* чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензии, шоком), нарушение сознания вплоть до комы и церебральных судорог, парез, аритмия, брадикардия, острая почечная недостаточность, нарушение электролитного баланса и паралитическая кишечная непроходимость.

Передозировка гидрохлортиазида может привести к острой задержки мочи у пациентов, склонных к этому (например с гиперплазией предстательной железы).

*Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента.*

Лечение симптоматическое и поддерживающее. При появлении гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение, голову положить низко на подушку, а ноги поднять. Рекомендуется провести промывание желудка и ввести адсорбенты и сульфат натрия (в первые 30 минут, если это возможно). Необходимо тщательно контролировать артериальное давление, функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. При необходимости рекомендуется увеличить объем плазмы введением 0,9% раствора NaCl, а также кроме компенсации объема и солей, можно ввести катехоламины и ангиотензин II. Рамиприл почти не выводится путем диализа.

При устойчивой брадикардии необходимо начать лечение с помощью электрокардиостимулятора. Важно осуществлять непрерывный контроль уровня

электролитов и кислотно-щелочного баланса, уровня глюкозы и других веществ в крови. В случае гипокалиемии необходимо применить замещающие препараты калия.

При появлении опасного для жизни ангионевротического отека рекомендуется провести следующее неотложное *лечение*: подкожное введение 0,3-0,5 мг эпинефрина (адреналина) или медленное введение адреналина (в соответствии с инструкциями по разведению!) При постоянной регистрации ЭКГ и измерении артериального давления. Затем проводить системное введение глюкокортикоидов. Кроме того, рекомендуется внутривенно ввести антигистаминные средства и антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов.

### **Побочные реакции**

Профиль безопасности комбинации рамиприла и гидрохлортиазида включает побочные реакции, которые проявляются в случае гипотензии и / или гиповолемии из-за повышенного диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызвать устойчивый сухой кашель, а активное вещество гидрохлортиазид может нарушать метаболизм глюкозы, липидов и мочевой кислоты. Два действующих вещества имеют обратные эффекты на уровень калия в плазме крови. Серьезные побочные реакции включают ангионевротический отек или анафилактические реакции, нарушение функции почек или печени, панкреатит, тяжелые реакции на коже и нейтропения / агранулоцитоз.

Частоту побочных реакций определили с применением следующей классификации:

- Очень часто ( $^31 / 10$ );
- Часто ( $^31 / 100 - <1/10$ );
- Нечасто ( $^31 / 1000 - <1/100$ );
- Редко ( $^31 / 10000 - <1/1000$ );
- Очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (нельзя подсчитать по имеющимся данным).

В рамках каждой группы побочные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения	Часто	Нечасто	Очень редко	Неизвестно
Со стороны сердца		Ишемия миокарда, включая стенокардию, тахикардию, аритмию, учащенное сердцебиение, периферические отеки		Инфаркт миокарда
Со стороны кровеносной и лимфатической систем		Уменьшение количества лейкоцитов, снижение количества эритроцитов, снижение гемоглобина, гемолитическая анемия, снижение количества тромбоцитов		Угнетение функции костного мозга, нейтропения, включение агранулоцитоз панцитопения эозинофилия, гемоконцентрация в случае гиповолемии
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружения	Вертиго, парестезии, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения, дисгевзия, агевзия		Церебральная ишемия, включая инсульт и транзиторная ишемическая атаки нарушения психомоторных функций, паросмия

Со стороны органов зрения		Нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит		Ксантопсия, слезотечение вследствие действия гидрохлоротиазид
Со стороны органов слуха и равновесия		Звон в ушах		нарушение слуха
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит	Синусит, одышка, заложенность носа		Бронхоспазм, включ обострение бронхиальной астм аллергический альвеолит, некардиогенный о легких вследствие действия гидрохлоротиазид
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, боли в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запор, гингивит вследствие действия гидрохлоротиазид	Рвота, стоматит, глоссит, диарея, боль в верхней части живота, сухость во рту	Панкреатит (в ред случаях сообщало летальных последствиях при применении ингибиторов АПФ) повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротическ отек тонкого кишечника, сиалоаденит вследствие действ гидрохлоротиазид

<p>Со стороны почек и мочевыводящих путей</p>		<p>Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение частоты мочеиспускания, повышение уровня мочевины и креатинина в крови</p>		<p>Ухудшение течения фоновой протеинурии, интерстициальный нефрит вследствие действия гидрохлоротиазидов</p>
<p>Со стороны кожи и подкожных клеток</p>		<p>Ангіоневротичний набряк: у дуже виняткових випадках, обструкція дихальних шляхів у результаті ангіоневротичного набряку може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит, гіпергідроз, екзантема, зокрема макулопапульозна; свербіж; алопеція</p>	<p>Пурпура</p>	<p>Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, пемфигус, обострение псориаза, эксфолиативный дерматит, реакция на светочувствительные препараты, онихолизис, пемфигоидная или лихеноидная сыпь, энантема, крапивница, системная красная волчанка вследствие действия гидрохлоротиазидов</p>
<p>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</p>		<p>Миалгия</p>		<p>Артралгия, спазмы мышц, слабость мышц, тетанические судороги вследствие действия гидрохлоротиазидов</p>

Со стороны метаболизма и питания	Декомпенсация сахарного диабета, снижение переносимости глюкозы, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня мочевой кислоты в крови, обострение подагры, повышение уровня холестерина и / или триглицеридов в крови в результате действия гидрохлоротиазида	Анорексия, снижение аппетита, снижение калия в крови, жажда вследствие действия гидрохлоротиазида	В результате действия рамиприла повышение уровня калия в плазме крови	Снижение уровня натрия в плазме крови, глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипوماгнемия, гиперкальциемия, обезвоживание вследствие действия гидрохлоротиазида
Со стороны эндокринной системы				Синдром нарушения секреции АДГ
Со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопе, приливы		Тромбоз вследствие тяжелой гиповолемии, васкулярный стеноз, гипоперфузия, синдром Рейно, васкулит
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Усталость, астения	Боль в груди, пирексия		

<p>Со стороны иммунной системы</p>				<p>Анафилактические анафилактоидные реакции на рамиприл или анафилактические реакции на гидрохлортиазид, повышение уровня антинуклеарных антител</p>
<p>Со стороны печени и желчевыводящих путей</p>		<p>Холестатический или цитолитический гепатит (исключением является летальный исход), повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгатов билирубина, калькулезный холецистит вследствие действия гидрохлортиазида</p>		<p>Острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, поражение клеток печени</p>
<p>Со стороны половой системы и молочных желез</p>		<p>Транзиторная эректильная импотенция</p>		<p>Снижение либидо, гинекомастия</p>



Нарушения психики		Депрессивное настроение, апатия, тревожность, нервозность, нарушения сна, включая сонливость		Спутанность сознания, нарушение внимания
-------------------	--	--	--	--

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

### **Источник инструкции**

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