

## **Состав**

*действующие вещества:* рамиприл; амлодипин;

1 капсула содержит 10 мг рамиприла и 5 мг амлодипина (что соответствует 6,95 мг амлодипина бесилат).

*вспомогательные вещества:* кросповидон, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, глицерин дибегенат;

состав капсулы (крышка и основа);

капсулы по 10 мг / 5 мг железа оксид красный (E172), титана диоксид (E 171), бриллиантовый голубой FCF + FD и С синий 1 (E 133), аллюр красный AC + FD и С красный 40 (E 129) желатин.

## **Лекарственная форма**

Капсулы.

*Основные физико-химические свойства:*

твердые желатиновые капсулы без маркировки, самозакрывающиеся, с непрозрачным, светло-розового цвета корпусом и непрозрачной светло-бордового цвета крышечкой, заполненные смесью гранул и порошка, не содержащая механических примесей, белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ C09BB07.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия рамиприла*

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, подавляет фермент дипептидил-карбоксипептидаз (синонимы: АПФ, кининаза II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активную сосудосуживающую субстанцию ангиотензин II, а также распад активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и

угнетение распада брадикинина приводит к вазодилатации.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат способствует уменьшению секреции альдостерона. Средний показатель отдачи на монотерапию ингибиторами АПФ был ниже у чернокожих пациентов (африканцев) с артериальной гипертензией (как правило, с низким уровнем ренина), чем у белокожих пациентов.

### Фармакодинамическая действие

Применение рамиприла вызывает выраженное снижение периферического сопротивления артерий. В общем, существенных изменений почечного плазматочного тока и скорости клубочковой фильтрации не наблюдалось. Применение рамиприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению уровня артериального давления в горизонтальном и вертикальном положениях, без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений. У большинства пациентов начало антигипертензивного действия однократной дозы рамиприла наступает через 1-2 часа после перорального применения препарата. Максимальный эффект после однократного приема обычно достигается через 3-6 часов после перорального применения. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов.

Максимальный антигипертензивный эффект при длительном лечении рамиприлом в целом становится очевидным через 3-4 недели. Показано, что антигипертензивный эффект при длительной терапии сохраняется в течение 2 лет.

Внезапное прекращение приема рамиприла не влечет к быстрому и чрезмерному рикошетному повышению артериального давления.

### Механизм действия амлодипина

Амлодипин угнетает трансмембранный поток ионов кальция в клетках сердца и гладких мышцах сосудов (медленный блокатор кальциевых каналов или антагонист ионов кальция).

Механизм антигипертензивного действия обусловлен прямым релаксационным воздействием амлодипина на гладкие мышцы сосудов, способствует снижению системного периферического сосудистого сопротивления.

Точный механизм, с помощью которого амлодипин устраняет стенокардию, до конца не выяснен, но он может иметь такие два действия:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы, уменьшая таким образом общее периферическое сопротивление (после нагрузки). Поскольку он не вызывает рефлекторной тахикардии, потребление миокардом энергии и потребность в кислороде будет уменьшаться;
2. Благодаря выше описанному механизму действия амлодипин увеличивает поступление кислорода в миокард даже в случае спазма коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

### Фармакодинамические свойства

У больных артериальной гипертензией разовая доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 часов в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острой артериальной гипотензии.

У больных стенокардией применение амлодипина 1 раз в сутки увеличивает общее время возможной физической нагрузки, задерживает начало приступа стенокардии и увеличивает время до существенного угнетения сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в таблетках глицерилтринитрата.

Амлодипин не проявляет неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови, поэтому он пригоден для лечения больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

### **Фармакокинетика**

#### Рамиприл

##### *Абсорбция*

После приема рамиприл быстро абсорбируется в пищеварительном тракте: максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 часа. Учитывая выведение рамиприла с мочой, степень абсорбции составляет не менее 56%, и на него существенно не влияет наличие пищи в пищеварительном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального приема рамиприла в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45%.

Максимальная концентрация в плазме крови рамиприлата, единственного активного метаболита рамиприла достигается через 2-4 часа после приема рамиприла. Равновесная концентрация рамиприлата в плазме крови в условиях применения обычных доз (1 раз в сутки) достигается на 4 день лечения.

##### *Распределение*

Связывание рамиприла с белками крови составляет примерно 73%, а рамиприлата - 56%.

### *Метаболизм*

Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата, дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

### *Вывод*

Экскреция метаболитов осуществляется преимущественно почками.

Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови происходит за несколько фаз. Благодаря мощной насыщающей связке с АПФ и медленной диссоциации с энзимом рамиприлат характеризуется пролонгированным терминальной фазой элиминации при очень низких концентрациях в плазме крови.

После приема многократных доз рамиприла эффективный период полувыведения рамиприлата составляет 13-17 часов после приема дозы 5-10 мг длиннее после приема низких доз 1,25-2,5 мг. Разница обусловлена насыщающей способностью фермента связываться с Рамиприлат.

После однократного приема дозы рамиприла и его метаболит не проявлялись в грудном молоке. Однако эффект многократных доз неизвестен.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Почечная экскреция рамиприлата снижена у пациентов с нарушенной функцией почек, а почечный клиренс рамиприлата пропорционально связан с клиренсом креатинина. Это приводит к повышению плазменных концентраций рамиприлата, которые снижаются медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприла в рамиприлата замедлен, что обусловлено пониженной активностью печеночных эстераз, а уровни рамиприла в плазме крови у этих пациентов повышены. Однако максимальная концентрация рамиприлата в этих пациентов не отличались от таковой у лиц с нормальной функцией печени.

### Амлодипин

### *Абсорбция*

После приема внутрь амлодипин почти полностью всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 6-12 часов после приема. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Биодоступность составляет 64-80%.

### *Распределение*

Объем распределения составляет 21 л / кг массы тела. Равновесная концентрация в плазме крови (5-15 нг / мл) достигается в течение 7-8 дней применения препарата. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что 93-98% циркулирующего в крови амлодипина связывается с белками плазмы крови.

### *Метаболизм и выведение*

Амлодипин активно метаболизируется в печени (около 90%) до неактивных производных пиридина.

10% исходного соединения и 60% неактивных метаболитов выводится с мочой, 20-25% - с калом.

Снижение концентрации в плазме крови имеет двухфазный характер. Конечный период полувыведения из плазмы составляет около 35-50 часов с учетом приема препарата 1 раз в сутки.

Общий клиренс составляет 7 мл / мин / кг (для пациентов с массой тела 60 кг - 25 л / ч). У больных пожилого возраста - 19 л / час.

### *Применение у лиц пожилого возраста*

Время, необходимое для достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови, одинаковый как у пациентов пожилого возраста, так и у пациентов младшего возраста. У людей пожилого возраста наблюдается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация / время» (AUC) и периода полувыведения. Было зарегистрировано увеличение AUC и периода полувыведения препарата у больных с застойной сердечной недостаточностью.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Амлодипин интенсивно метаболизируется в неактивные метаболиты. 10% от начальной соединения выводится в неизменном виде с мочой. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не связаны со степенью нарушения функции почек. Этим пациентам можно лечить с помощью обычной дозы амлодипина. Амлодипин не подвергается диализу.

## *Пациенты с нарушением функции печени*

Период полувыведения амлодипина удлиняется у пациентов с нарушениями функции печени.

### **Показания**

Для лечения артериальной гипертензии у пациентов, артериальное давление которых должным образом контролируется отдельными препаратами, назначают одновременно в той же дозе, что и в комбинации, но в виде отдельных таблеток.

### **Противопоказания**

Противопоказания, связанные с применением рамиприла:

- ангионевротический отек (наследственный, идиопатический или вследствие предыдущего применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II) в анамнезе;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»);
- одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенный риск развития ангионевротического отека;
- экстракорпоральное лечения, что приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями;
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки;
- артериальная гипотензия или гемодинамически нестабильные состояния;
- повышенная чувствительность к действующему веществу;
- применение противопоказано беременным и женщинам, планирующим беременность (см. Раздел «Применение в период беременности и кормления грудью»).

Противопоказания, связанные с применением амлодипина:

- повышенная чувствительность к действующему веществу;
- выраженная артериальная гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- сужение выходного отдела левого желудочка (например, выраженный стеноз устья аорты);

- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Противопоказания, связанные с применением рамиприла / амлодипина:

- повышенная чувствительность к действующим веществам, производных дигидропиридина, ингибиторов АПФ (АПФ) или к вспомогательному веществу.

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

### Рамиприл

#### *Противопоказаны комбинации*

Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с определенными мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитриловых), а также аферез липопротеинов низкой плотности с декстран сульфатом, за повышенного риска тяжелых анафилактических реакций. Если нужно такое лечение, следует рассмотреть вопрос об использовании другого типа диализной мембраны или иного класса антигипертензивных средств.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Лечение препаратом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана. Лечение сакубитрилом / вальсартаном следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы рамиприла.

### Применять с осторожностью

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

*Ингибиторы mTOR или вилдаглиптин.* Наблюдалось повышение частоты развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (например, темисиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Осторожно следует применять в начале терапии.

*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 необходим тщательный мониторинг уровня калия в плазме крови.

*Триметоприм и комбинации фиксированных доз с сульфаметоксазол (ко-тримоксазол):*

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ и триметоприм, и комбинации фиксированных доз с сульфаметоксазол (Бисептол), наблюдалась повышенная частота развития гиперкалиемии.

*Антигипертензивные препараты (например, диуретики) и другие средства, которые могут снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, этанол, баклофен, альфузосин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин):* возможно усиление риска артериальной гипотензии.

*Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут снижать антигипертензивный эффект рамиприла:* рекомендуется контроль артериального давления.

*Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменять количество клеток крови:* повышенная вероятность гематологических реакций.

*Соли лития:* ингибиторы АПФ могут уменьшать выведение лития, и поэтому может повышаться его токсичность. Рекомендуется контроль уровня лития в крови.

*Противодиабетические средства, включая инсулин:* возможные гипогликемические реакции. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови.

*Нестероидные противовоспалительные средства и ацетилсалициловая кислота:* возможно снижение антигипертензивного эффекта рамиприла.

Поэтому совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек и увеличение уровня калия в крови.

*Ингибиторы неприлизину (НЭП):* Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ (таких как рамиприл) и ингибиторов НЭП (таких как рацекадотрил).

### *Амлодипин*

Амлодипин безопасен при совместном применении с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, нитратами длительного действия, нитроглицерином для сублингвального, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками и пероральными гипогликемическими средствами.

*Влияние других лекарственных средств на амлодипин ингибиторы СYP3A4:* при совместном применении амлодипина с ингибитором СYP3A4, эритромицин, у молодых пациентов и дилтиаземом у пациентов пожилого возраста концентрации амлодипина в плазме крови увеличивались примерно на 22% и 50% соответственно. Однако клиническая значимость этих показателей не выяснена. Нельзя исключать тот факт, что сильные ингибиторы СYP3A4 (например кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать плазменные концентрации амлодипина больше, чем дилтиазем. Амлодипин следует применять с осторожностью вместе с ингибиторами СYP3A4. Однако о побочных эффектах, связанных с таким взаимодействием, не сообщали.

*Индуктры СYP3A4:* данные о влиянии индукторов СYP3A4 на амлодипин отсутствуют. Одновременное применение индукторов СYP3A4 (рифампицин, препаратов зверобоя) может привести к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. Следует с осторожностью применять амлодипин вместе с индукторами СYP3A4.

Клинические исследования взаимодействия показали, циметидин, алюминий / магний (антацид) и силденафил не влияли на фармакокинетику амлодипина.

### Такролимус

При одновременном введении препарата амлодипина существует риск увеличения концентрации такролимуса в крови.

Для того, чтобы избежать токсичности такролимуса, назначение амлодипина у пациента, которому лечат такролимус, требует мониторинга уровней такролимуса в крови и дозировку приема такролимуса при необходимости.

### *Ингибиторы mTOR (млекопитающие мишени рапамицина)*

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и велолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении ингибиторов mTOR амлодипин может увеличивать экспозицию ингибиторов mTOR.

### *Дантролен (инфузии)*

У животных наблюдались желудочковые фибрилляции с летальным исходом и сердечно-сосудистый коллапс, что ассоциировалось с гиперкалиемией, после применения верапамила и дантролена в. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, склонным к злокачественной гипертермии пациентам и при лечении злокачественной гипертермии.

### *Влияние амлодипина на другие лекарственные средства*

Амлодипин может усиливать эффект других антигипертензивных препаратов.

Клинические исследования взаимодействия не показали влияния амлодипина на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, этанола, варфарина или циклоспорина. Амлодипин не влияет на лабораторные показатели.

### *Циклоспорин*

Никаких исследований взаимодействия с лекарственными средствами не проводилось с циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев или других популяций, за исключением пациентов после трансплантации почки, где наблюдалось увеличение переменной остаточной концентрации циклоспорина (в среднем 0-40%). Следует учитывать необходимость мониторинга уровня циклоспорина у пациентов с трансплантатом почки, получающих амлодипин; при необходимости следует рассмотреть возможность снижения дозы циклоспорина.

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

## **Особенности применения**

### Рамиприл

*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 «Фармакодинамика»).

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

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

#### Особые категории пациентов

*Беременность.* Лечение ингибиторами АПФ в период беременности противопоказано. При диагностировании беременности следует немедленно прекратить прием ингибиторов АПФ и при необходимости начать лечение альтернативными лекарственными средствами (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

#### Пациенты с высоким риском развития артериальной гипотензии

*Пациенты со значительным повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.* У пациентов со значительным повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек вследствие угнетения АПФ, особенно если ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначают впервые или впервые повышают дозу. Существенного повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 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 преградой для притока или оттока крови из левого желудочка (например со стенозом аортального или митрального

клапана);

- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки;
- в которых существует или может развиваться недостаток жидкости или электролитов (включая тех, которые получают диуретики);
- с циррозом печени и / или асцитом;
- каким выполняют обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальной гипотензии.

Как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов до начала лечения (однако у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить с точки зрения риска возникновения перегрузки объемом).

Транзиторная или персистирующая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.

Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии. В начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль.

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

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

*Контроль функции почек.* Функцию почек нужно оценивать до и во время проведения лечения и корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный контроль нужен 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.

*Ангионевротический отек.* У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае развития ангионевротического отека прием препарата Хартил®-АМ следует прекратить. Нужно немедленно начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение по меньшей мере 12-24 часов и может быть выписан после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдался ангионевротический отек 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 десенсибилизации следует временно прекратить прием рамиприла.

*Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. В группу риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты в возрасте от 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, пациенты, которые принимают 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, метаболический ацидоз. Если совместное применение вышеупомянутых препаратов считается целесообразным, то рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Гипонатриемия*

У некоторых пациентов, которые принимали рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ) с последующим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать сывороточные уровни натрия у лиц пожилого возраста и у других пациентов, которые имеют риск развития гипонатриемии.

*Нейтропения / агранулоцитоз.* Случаи нейтропении / агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдали редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желателно проводить в начале лечения и пациентов с нарушенной функцией почек, сопутствующим коллагенозом (например системной красной волчанкой или склеродермией) или теми, кто принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

*Этнические различия.* Ингибиторы АПФ 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.

*Кашель.* При применении ингибиторов АПФ сообщали о возникновении кашля. Характерно, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля, вызванного ингибиторами АПФ.

### Амлодипин

Безопасность и эффективность применения амлодипина для купирования гипертонического кризиса не была установлена.

### Пациенты с сердечной недостаточностью

Пациенты с сердечной недостаточностью требуют особого подхода. В длительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации NYHA) частота случаев отека легких была выше в группе, лечившейся амлодипином, чем в группе плацебо, но это не было связано с ухудшением сердечной недостаточности.

### Применение пациентам с нарушением функции печени

У больных с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина увеличивается, однако рекомендации по дозировке препарата пока не разработаны. По этой причине применять амлодипин таким пациентам следует с осторожностью.

### Применение у пациентов пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста увеличение дозы следует проводить с осторожностью.

### Пациенты с почечной недостаточностью

Этой категории пациентов следует применять обычные дозы препарата. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушений функции почек. Амлодипин не удаляется путем диализа.

Амлодипин не влияет на результаты лабораторных исследований.

Не рекомендуется применять амлодипин вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может быть увеличена, что приведет к усилению гипотензивного эффекта препарата.

### Анафилактические реакции во время десенсибилизации

*В сочетании с амлодипином*

### Другие

Оболочка капсул препарата по 5 мг / 5 мг и капсул по 10 мг / 5 мг содержит аллюр красный АС + FD и С красный 40 (Е 129), а оболочка капсул препарата по 5 мг / 10 мг и капсул по 10 мг / 10 мг содержит азорубин, кармоизин (Е 122). Эти красители могут вызвать аллергические 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 нарушить способность сосредоточиться и реагировать, поэтому это может повлиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Эти побочные реакции наблюдались в начале лечения или при переходе с других препаратов. После приема первой дозы или при увеличении дозы не рекомендуется управлять автотранспортом или другими механизмами в течение нескольких часов.

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

#### Рамиприл

Противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если беременность установлена во время терапии, прием препарата следует немедленно прекратить и, если необходимо, - изменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных (см. Раздел «Противопоказания»).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности после применения ингибиторов АПФ в I триместре беременности не были убедительными; однако нельзя исключить незначительное повышение риска. Если продолжения терапии ингибитором АПФ считается необходимым, пациенткам, планирующим

беременность, необходимо перейти на альтернативный антигипертензивный препарат, который имеет установленный профиль безопасности для применения в период беременности. Если беременность диагностирована, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и начать альтернативную терапию.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оксификации черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применяют во II триместре беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа плода. Новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует тщательно обследовать на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Поскольку нет достаточной информации по применению рамиприла в период кормления грудью, его не рекомендуют применять и предпочитают альтернативным средствам лечения, особенно в случае новорожденного или преждевременно родившегося малыша.

## Амлодипин

### *Беременность*

Применение в период беременности рекомендуется только тогда, когда нет более безопасной альтернативы и когда сама болезнь несет большой риск для матери и плода.

### *Кормления грудью*

Амлодипин проникает в грудное молоко. Доля материнской дозы, которую получает ребенок, оценивали в диапазоне 3-7%, максимально 15%. Эффект амлодипина на младенца неизвестен.

Решение о продлении / прекращении кормления грудью или продолжение / прекращение терапии амлодипином должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы применения амлодипина матери.

Учитывая вышеприведенную информацию, применять препарат Хартил®-АМ в период беременности и кормления грудью противопоказано.

## **Способ применения и дозы**

Хартил®-АМ показан пациентам, артериальное давление которых должным образом контролируется отдельно назначаемыми монокомпонентными

препаратами в тех же дозах, рекомендованных для фиксированной комбинации.

Рекомендуемая суточная доза - 1 капсула дозировки 2,5 мг / 2,5 мг.

Хартил®-АМ следует принимать ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Не следует разжевывать или измельчать капсулу.

Фиксированная комбинация не подходит для начальной терапии.

В случае необходимости дозу Хартила®-АМ можно изменить или индивидуально титровать компоненты свободной комбинации.

Суточную дозу можно повысить до максимальной - 10 мг / 10 мг (1 капсула Хартил®-АМ 10 мг / 10 мг 1 раз в сутки).

### *Взрослые*

Пациентам, которые лечатся диуретиками, следует соблюдать осторожность, поскольку у этих пациентов может происходить чрезмерное выведение жидкости и / или хлорида натрия из организма. Функция почек и уровень калия в сыворотке крови должны быть под контролем.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени лечение рамиприлом следует начинать только под наблюдением врача.

Максимальная суточная доза должна составлять 2,5 мг рамиприла.

Дозы препарата для применения пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не установлены, поэтому подбор дозы следует проводить с осторожностью и начинать применение с низкой дозы.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Оптимальная начальная и поддерживающая доза для больных с почечной недостаточностью должна быть скорректирована индивидуально путем отдельного титрования дозы рамиприла и амлодипина.

Суточную дозу рамиприла для пациентов с почечной недостаточностью следует рассчитывать на основе показателей клиренса креатинина:

- если клиренс креатинина  $\geq 60$  мл / мин, нет необходимости корректировать начальную дозу; максимальная суточная доза составляет 10 мг;
- если клиренс креатинина 30-60 мл / мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг) нет, а максимальная суточная доза составляет 5 мг;
- если клиренс креатинина 10-30 мл / мин, начальная суточная доза составляет 1,25 мг в сутки, а максимальная суточная доза - 5 мг;
- для пациентов с артериальной гипертензией, находящихся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится незначительно; начальная доза составляет 1,25 мг, а максимальная суточная доза - 5 мг препарат следует принимать несколько часов после проведения сеанса гемодиализа.

Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы амлодипина не нужна.

Амлодипин не подвергается диализу. Амлодипин следует с особой осторожностью назначать пациентам, которые находятся на диализе.

Во время лечения Хартилом®-АМ следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек применения Хартилу®-АМ следует прекратить, а дозы его компонентов необходимо адекватно откорректировать.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Начальные дозы рамиприла должны быть как можно ниже; дальнейшее титрование дозы должно осуществляться более постепенно из-за вероятности развития побочных реакций. Применение Хартила®-АМ не рекомендуется пациентам в возрасте от 75 лет или очень ослабленным пациентам.

Пациентам пожилого возраста можно назначать обычные дозы амлодипина, однако при повышении дозы следует соблюдать осторожность.

#### **Дети**

Хартил®-АМ не рекомендуется применять детям из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности его применения этой возрастной категории пациентов.

#### **Передозировка**

##### *Рамиприл*

Симптомы, вызванные передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать чрезмерную периферическую вазодилатацию (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, электролитный дисбаланс, почечную

недостаточность. Состояние пациента следует тщательно контролировать. Назначается симптоматическое и поддерживающее лечение. Предложенные меры включают первичную детоксикацию (промывание желудка, прием сорбентов) и средства для восстановления гемодинамической стабильности, включая назначение агонистов альфа-1-адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида).

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из общего кровообращения путем гемодиализа.

### *Амлодипин*

Данные о случаях преднамеренной передозировки у людей ограничены.

*Симптомы.* На основе имеющихся данных предполагают, что сильная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к рефлекторной тахикардии, выраженной и длительной системной артериальной гипотензии, включая кардиогенный шок с летальным исходом, не зарегистрированы.

*Лечение.* Клинически значимая артериальная гипотензия вследствие передозировки амлодипина требует активных мер лечения, включая частый контроль показателей сердечной и дыхательной функции, приподнятое положение конечностей и контроль за объемом циркулирующей крови и диурезом. Для восстановления тонуса сосудов и уровня артериального давления может оказаться полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний для его назначения. С целью устранения последствий блокады кальциевых каналов может оказаться эффективным введение глюконата кальция.

В некоторых случаях может оказаться эффективным промывание желудка. У здоровых добровольцев прием активированного угля через 2 часа после приема 10 мг амлодипина снижало скорость абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками крови, эффективность диализа маловероятна.

### **Побочные реакции**

Побочные реакции, которые наблюдались при применении активных компонентов в отдельности, указанные в соответствии с частотой возникновения: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто (от  $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1 / 1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1 / 10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

## Рамиприл:

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* иногда - эозинофилия; редко - уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению и агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов; неизвестно - недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* иногда - аллергические реакции неизвестно - анафилактические и анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.

*Метаболические нарушения:* часто - повышение уровня калия в крови иногда - анорексия, снижение аппетита неизвестно - снижение уровня натрия в крови.

*Психические нарушения:* иногда - депрессивное настроение, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость редко - спутанность сознания; неизвестно - нарушение внимания.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение иногда - вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия; редко - тремор, нарушение равновесия; неизвестно - церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушения психомоторных функций, жжение, паросмия.

*Со стороны органа зрения:* редко - нарушение зрения, включая нечеткость зрения; редко - конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* редко - нарушение слуха, шум в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки; иногда - ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардию, аритмию, сердцебиение, периферические отеки, приливы;

редко - стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит неизвестно - синдром Рейно.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - непродуктивный раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка иногда - бронхоспазм, в том числе обострение астмы, заложенность носа..

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто - воспаление в пищеварительном тракте, расстройства пищеварения, желудочно-кишечный дискомфорт, диспепсия, диарея, тошнота, рвота иногда - панкреатит (единичные случаи с летальным исходом при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня

ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, включая гастрит, запор, сухость во рту редко - глоссит; неизвестно - стоматит.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгированного билирубина редко - холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные повреждения; неизвестно - острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в редких случаях - с летальным исходом).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - сыпь, в частности макулопопульозни;

иногда - ангионевротический отек в исключительных случаях обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека может иметь летальный исход; зуд, повышенная потливость; редко - эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз;

очень редко - реакция фоточувствительности; неизвестно - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, псориазический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная сыпь или энантема, алопеция.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто - мышечные спазмы, миалгия иногда - артралгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление диуреза, обострение уже существующей протеинурии, повышение уровня мочевины и креатинина в крови.

*Со стороны репродуктивной системы:* иногда - транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо неизвестно - гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* часто - боль в грудной клетке, слабость, иногда - пирексия; редко - астения.

Эндокринные расстройства: синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАГ).

### Амлодипин

При применении амлодипина чаще сообщали о таких побочных реакциях как: сонливость, головокружение, головная боль, пальпитация, приливы, боль в животе, тошнота, отеки голеней, отеки и усталость.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* очень редко - лейкопения, тромбоцитопения.

*Метаболические нарушения:* редко - гипергликемия.

*Психические нарушения:* редко - изменение настроения (включая тревожность), бессонница, депрессия редко - спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение, сонливость (особенно в начале лечения) иногда - тремор, расстройства вкуса, обмороки, гипестезия, парестезии очень редко - артериальная гипертензия, периферическая нейропатия; частота неизвестна - экстрапирамидный расстройство.

*Со стороны органа зрения:* редко - нарушение зрения (включая диплопии).

*Со стороны органов слуха:* редко - звон в ушах.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - учащенное сердцебиение, приливы;

иногда - артериальная гипотензия очень редко - инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит.

*Со стороны дыхательной системы:* иногда - одышка, ринит очень редко - кашель.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто - боль в животе, диспепсия, нарушение перистальтики кишечника (включая запор и диарею), тошнота нечасто - рвота, сухость во рту очень редко - панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гипертрофический гингивит.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень редко - желтуха \*, гепатит \* (в большинстве случаев с холестазом).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* иногда - алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, усиленное потоотделение, зуд, сыпь, сыпь; очень редко - ангионевротический отек, отек Квинке, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, светочувствительность; неизвестно - токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто - отек голеностопного сустава иногда - артралгия, миалгия, мышечные спазмы, боли в спине.

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - нарушение мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания.

*Со стороны репродуктивной системы:* иногда - импотенция, гинекомастия.

*Общие нарушения и состояния в месте введения:* часто - отек, усталость; нечасто - боль за грудиной, астения, боль, недомогание.

Лабораторные показатели: редко - увеличение или уменьшение массы тела; очень редко - повышение уровня печеночных ферментов \*.

\* В большинстве случаев с холестазом.

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

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 капсул в блистере, по 3 блистера в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС.

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

1165, г. Будапешт, ул. Бекеньфелди, 118-120, Венгрия.

## **Источник инструкции**

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