

Instructions for use for specialists and patients

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Инструкция по медицинскому применению препарата

Амприлан НД

Рамиприл + гидрохлортиазид

Торговое название

Амприлан НД (Amprilan HD)

Международное непатентованное название

Рамиприл + гидрохлортиазид (ramipril + hydrochlorothiazide)

Лекарственная форма

Таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

Активные вещества: рамиприл 5,0 мг, гидрохлортиазид 25 мг.

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, прежелатинированный крахмал, натрия стеарилфумарат.

Описание

Плоские капсуловидные таблетки белого или почти белого цвета, размером 5 x 10 мм, со скошенными краями, с тиснением цифр «2» и «5» на одной стороне и делительной линией между ними и по бокам таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированное антигипертензивное средство: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) + диуретик. Код АТХ [C09BA05].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав.

Рамиприл – ингибитор АПФ. Рамиприл является "пролекарством": в результате его метаболизма в печени образуется рамиприлат, который и ингибирует АПФ.

Антигипертензивный и гемодинамические эффекты рамиприла у пациентов с артериальной гипертензией являются результатом расширения резистивных сосудов и снижения общего периферического сопротивления, что в свою очередь постепенно снижает артериальное давление (АД). Сердечный ритм обычно не изменяется. При длительном лечении уменьшается гипертрофия левого желудочка без отрицательного влияния на функцию сердца. Гипотензивный эффект единичной дозы проявляется через 1-2 часа после приема, достигает максимума через 3 – 6 часов и длится 24 часа. Рамиприл также эффективен для лечения хронической сердечной недостаточности. У пациентов с признаками хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда препарат снижает риск внезапной смерти, прогрессирование сердечной недостаточности в тяжелую/резистентную недостаточность и уменьшает число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Согласно литературным данным, рамиприл значительно снижает частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с повышенным

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

кардиоваскулярным риском вследствие сосудистых заболеваний (таких как ишемическая болезнь сердца, перенесенный инсульт или заболевания периферических сосудов) или сахарного диабета, у которых имеется как минимум один дополнительный фактор риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение уровня общего холестерина, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, курение). Препарат также снижает общую смертность и потребность в процедурах по реваскуляризации, замедляет возникновение и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Как у пациентов с сахарным диабетом, так и без него, препарат значительно снижает имеющуюся микроальбуминурию и риск развития нефропатии. Эти эффекты отмечаются у пациентов как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением.

Гидрохлортиазид – тиазидный диуретик. Действует на уровне дистальных почечных канальцев, увеличивая выведение ионов натрия и хлора.

В начале лечения гидрохлортиазидом объем жидкости в сосудах снижается в результате повышения выведения натрия и жидкости, что приводит к снижению артериального давления (АД) и уменьшению сердечного выброса.

Вследствие гипонатриемии и уменьшения объема жидкости активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Реактивное повышение концентрации ангиотензина II частично ограничивает снижение АД. При продолжении терапии гипотензивный эффект гидрохлортиазида основан на снижении общего периферического сосудистого сопротивления. Результатом активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является влияние на электролитный баланс крови, мочевую кислоту, глюкозу и липиды, что частично нейтрализует эффективность антигипертензивного лечения. Несмотря на эффективное снижение АД тиазидные диуретики не уменьшают структурных изменений в сердце и сосудах.

Одновременное назначение рамиприла и гидрохлортиазида обладает дополнительным антигипертензивным действием. Кроме того, ингибитор АПФ предотвращает или ослабляет метаболические эффекты диуретической терапии и обладает благоприятным воздействием на структурные изменения в сердце и сосудах.

Одновременное назначение ингибитора АПФ и гидрохлортиазида применяется тогда, когда каждый препарат в отдельности недостаточно эффективен или монотерапия проводится с использованием максимальных доз препарата, что повышает частоту развития нежелательных эффектов. Данная комбинация позволяет получить лучший терапевтический эффект и снизить развитие нежелательных эффектов.

Антигипертензивный эффект комбинации обычно сохраняется в течение 24 часов.

Фармакокинетика

Рамиприл после приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, полнота всасывания 50 – 60%, пища не замедляет всасывание. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1 час.

Рамиприл метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – рамиприлата, активность которого в 6 раз выше, чем рамиприла и неактивного дикетопиперазина, который затем глюкуронизируется. Максимальная концентрация рамиприлата в сыворотке крови достигается через 2 – 4 часа после приема, равновесная концентрация – к 4 дню.

Около 73% рамиприла и 56% рамиприлата связываются с белками плазмы крови.

Рамиприл и рамиприлат выводятся из организма преимущественно с мочой (около 60%) главным образом в виде метаболитов, менее 2% от принятой дозы выводится в виде неизмененного рамиприла.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Рамиприл выводится в несколько этапов. Период полувыведения после назначения терапевтической дозы составляет 13 – 17 часов.

Исследования на животных не выявили секрети препарата с молоком.

Исследования, проведенные у здоровых добровольцев в возрасте от 65 до 76 лет, показали, что фармакокинетика рамиприла у них не отличалась от фармакокинетики у молодых здоровых добровольцев.

При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина. У пациентов печеночной недостаточностью метаболизм рамиприла в рамиприлат может быть замедлен, а концентрация рамиприла в сыворотке крови повышена.

Гидрохлортиазид всасывается, главным образом, в двенадцатиперстной кишке и в проксимальном отделе тонкой кишки. Абсорбция составляет 70% и увеличивается на 10% при приеме с пищей. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1,5 – 5 часов. Объем распределения около 3 л/кг. Связывается с белками плазмы крови на 40%. Препарат накапливается в эритроцитах, механизм аккумуляции неизвестен. Не метаболизируется в печени, 95% препарата выводится в неизменном виде преимущественно почками. Почечный клиренс гидрохлортиазида у здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией составляет приблизительно 5,58 мл/с (335 мл/мин). Гидрохлортиазид имеет двухфазный профиль выведения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) в начальной фазе составляет 2 ч, в конечной фазе (через 10 – 12 ч после приема) – около 10 ч. Проникает через плацентарный барьер и накапливается в амниотической жидкости. Сывороточная концентрация гидрохлортиазида в крови пупочной вены практически такая же, как и в материнской крови. Концентрация в амниотической жидкости превышает таковую в сыворотке крови из пупочной вены в 19 раз. Уровень гидрохлортиазида в грудном молоке очень низок. Гидрохлортиазид не был обнаружен в сыворотке крови у грудных детей, чьи матери принимали гидрохлортиазид во время грудного вскармливания.

При назначении гидрохлортиазида пациентам с сердечной недостаточностью его всасывание снижается на 20 – 70% пропорционально степени тяжести заболевания. $T_{1/2}$ гидрохлортиазида увеличивается до 28,9 часов; почечный клиренс составляет 0,17 – 3,12 мл/с (10 – 187 мл/мин), в среднем 1,28 мл/с (77 мл/мин).

При одновременном назначении рамиприл и гидрохлортиазид не оказывает взаимного влияния на фармакокинетику.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Способ применения и дозы

Амприлан НД принимают внутрь, предпочтительно утром, независимо от приема пищи.

Назначение фиксированной комбинации рамиприла/гидрохлортиазида рекомендовано только после индивидуального подбора доз отдельных компонентов. Дозу можно увеличивать с интервалом не менее 3 недель. Обычная поддерживающая доза составляет ½ таблетки Амприлан НД (2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлортиазида). Максимальная доза – 1 таблетка (5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида).

У пациентов, находящихся на терапии диуретиками, рекомендуется отменить лечение или снизить дозу диуретиков как минимум за три дня до начала лечения Амприланом НД для предотвращения развития симптоматической гипотензии. Перед началом лечения следует исследовать функцию почек.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Дозировка при нарушенной функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина более 0,5 мл/с или сывороточным креатинином менее 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл) может быть назначена обычная дозы препарата.

Побочное действие

Общие проявления: слабость, реакции повышенной чувствительности

(ангионевротический отек, тромбоцитопеническая пурпура) некротизирующий ангиит, лихорадка, респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отек легких, анафилактические реакции).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, различные нарушения ритма сердца, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, остановка сердца, инфаркт миокарда, цереброваскулярный инсульт, стенокардия, синдром Рейно.

Со стороны пищеварительного тракта: сухость во рту, глоссит, стоматит, воспаление слюнных желез, анорексия, тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, боль в эпигастрии, кишечные колики, илеус, панкреатит, печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, мелена.

Со стороны дыхательной системы: ринит, синусит, фарингит, охриплость, бронхоспазм, астма, пневмония, легочные инфильтраты, эозинофильная пневмония, эмболия легочной артерии, инфаркт легкого, отек легких.

Со стороны мочеполовой системы: олигурия, гинекомастия, снижение потенции, почечная недостаточность, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: крапивница, зуд.

Со стороны кожных покровов: потливость, сыпь, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивена-Джонсона, опоясывающий лишай, алопеция, фоточувствительность.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, нарушение вкуса, нарушение обоняния, шум в ушах, конъюнктивит, сухость конъюнктивы, слезотечение.

Со стороны центральной нервной системы: депрессия, атаксия, сонливость, бессонница, беспокойство, нервозность, периферическая нейропатия (парестезии, дисестезия).

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение активности "печеночных" ферментов, гипербилирубинемия, лейкоцитоз, эозинофилия, нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз, анемия, панцитопения.

Прочие: волчаночноподобный синдром, описанный в литературе (повышение температуры тела, миалгия и артралгия, серозит, васкулит, повышение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз и эозинофилия, кожная сыпь, положительный тест на антинуклеарные антитела).

Противопоказания

- повышенная чувствительность (в том числе к отдельным компонентам препарата или сульфонидам);
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ, а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- первичный гиперальдостеронизм;
- болезнь Аддисона;

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

- подагра;
- порфирия;
- второй или третий триместр беременности, грудное вскармливание.

С осторожностью назначают при следующих состояниях:

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки, нарушения функции почек (клиренс креатинина 30 – 75 мл/мин);
- выраженный стеноз устья аорты или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;
- ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения);
- хроническая сердечная недостаточность;
- тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- сахарный диабет;
- гиперкалиемия;
- состояние после трансплантации почек;
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления поваренной соли, диарее и рвоте);
- пожилой возраст.

Предостережения и особые указания

Артериальная гипотензия после приема Амприлана НД может наблюдаться у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и гипонатриемией, тяжелой почечной недостаточностью, артериальной гипертензией или дисфункцией левого желудочка и, в особенности, у пациентов с гиповолемией в результате терапии диуретиками, бессолевой диеты, диареи, рвоты или гемодиализа. Артериальная гипотензия после приема первой дозы и ее более серьезные последствия является редким и проходящим явлением. Ее можно избежать отменой диуретиков, если возможно, перед началом терапии препаратом.

Осторожность необходима при применении у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина от 0,5 до 1,3 мл/с). У пациентов, принимающих гидрохлортиазид, может развиваться азотемия. У пациентов с нарушенной функцией почек могут проявляться признаки кумуляции препарата.

Необходимо избегать назначения Амприлана НД пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки, т.к. это может привести к ухудшению почечной функции или даже к острой почечной недостаточности.

Требуется осторожность у пациентов с ишемической болезнью сердца, выраженными цереброваскулярными заболеваниями, аортальным стенозом или другим стенозом, препятствующим оттоку крови из левого желудочка, выраженным атеросклерозом, у пожилых пациентов в результате риска артериальной гипотензии и ухудшения перфузии сердца, головного мозга и почек.

Необходим регулярный контроль сывороточной концентрации электролитов в период лечения для выявления возможного дисбаланса и своевременного принятия необходимых мер. Определение электролитов в сыворотке обязательно для пациентов с длительной диареей, рвотой и для получающих внутривенные инфузии. У пациентов, принимающих Амприлан НД, необходимо выявлять признаки электролитного

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

дисбаланса, такие как сухость во рту, жажда, слабость, сонливость, вялость, возбуждение, мышечная боль и судороги (преимущественно икроножных мышц), снижение АД, тахикардия, олигурия и желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота).

Во время лечения препаратом может отмечаться гипомагниемия и иногда гиперкальциемия, возникающие в результате повышения выведения магния и замедления выведения кальция с мочой под действием гидрохлортиазида. Значительное повышение сывороточного уровня кальция может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза.

Осторожность необходима у всех пациентов, получающих лечение пероральными гипогликемическими средствами или инсулином, т.к. гидрохлортиазид может ослаблять, а рамиприл усиливать их действие. Пациенты с сахарным диабетом должны более часто наблюдаться, а при необходимости может потребоваться некоторое изменение дозы гипогликемических средств.

При возникновении ангионевротического отека лица или шеи обычно бывает достаточно отмены терапии и назначение пациенту антигистаминных средств. В более тяжелых случаях (отек языка, глотки и гортани) ангионевротический отек лечится адреналином, необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей (интубацией или ларинготомией).

Антигипертензивный эффект Амприлана НД может усиливаться после симпатэктомии. Вследствие повышения риска анафилактических реакций не следует назначать препарат пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием полиакрилонитрильных мембран, подвергающихся аферезу с декстрансульфатом и непосредственно перед процедурой десенсибилизации к осиному или пчелиному яду.

Во время лечения препаратом могут отмечаться реакции повышенной чувствительности у пациентов без предшествующей аллергии или бронхиальной астмы. Сообщалось об ухудшении течения системной красной волчанки.

Сообщалось о нескольких случаях острой печеночной недостаточности с холестатической желтухой, некрозом печени и летальным исходом (редко) во время лечения ингибиторами АПФ. Причина этих синдромов полностью не ясна. При возникновении желтухи и повышении активности «печеночных» ферментов лечение должно быть немедленно прекращено, а пациенты должны находиться под наблюдением.

Осторожность также необходима у пациентов, принимающих сульфонамиды или пероральные гипогликемические средства из группы сульфонилмочевины (возможна перекрестная повышенная чувствительность).

Во время лечения требуется периодический контроль количества лейкоцитов особенно у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или почек.

При обширном хирургическом вмешательстве или во время анестезии средствами, вызывающими гипотензию, рамиприл может блокировать образование ангиотензина II вторично по отношению к компенсаторному высвобождению ренина. Если врач предполагает данный механизм артериальной гипотензии, лечение может быть направлено на увеличение объема циркулирующей крови.

Во время лечения необходим периодический контроль сывороточной концентрации электролитов, глюкозы, мочевины, креатинина, активности «печеночных» ферментов, а также белка мочи. Лечение препаратом должно быть прекращено перед проведением исследований функции паращитовидных желез.

Препарат не следует применять для лечения детей до 18 лет, т.к. нет опыта применения препарата у пациентов этой возрастной категории.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Специальная информация о некоторых компонентах препарата

Препарат Амприлан НД содержит лактозу, в связи с чем, применение препарата не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Беременность и грудное вскармливание

Препарат не рекомендуется назначать в течение первого триместра беременности. Если беременность планируется или установлена, следует как можно скорее назначить альтернативное лечение. Контролируемые исследования ингибиторов АПФ не проводились на людях, но в ограниченном количестве случаев применение в первом триместре не выявило пороков развития.

Препарат противопоказан во втором и третьем триместре беременности, так как в эти сроки он может негативно влиять на развитие плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации кормящие матери должны приостановить грудное вскармливание на время лечения.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Амприлан НД не влияет на управление автомобилем или работу с механизмами, однако у некоторых пациентов, преимущественно в начале лечения, может возникать артериальная гипотензия и головокружение, что может снижать способность к управлению автомобилем и работе с механизмами. Поэтому в начале лечения рекомендуется избегать управлять автомобилем, работать с механизмами и выполнять другую работу, требующую концентрации внимания до тех пор, пока не будет установлен ответ на лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременный прием других антигипертензивных средств, барбитуратов, трициклических антидепрессантов, фенотиазинов и наркотических средств, также как и прием алкоголя, усиливает антигипертензивное действие Амприлана НД.

Анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты, большое количество соли в диете, одновременный прием колестирамина или колестипола снижают эффект Амприлана НД.

Одновременное использование Амприлана НД и препаратов лития могут приводить к литиевой интоксикации, т.к. рамиприл и гидрохлортиазид снижают выведение лития.

Необходим контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Одновременное использование Амприлана НД и нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков может снижать эффективность рамиприла и ухудшать почечную функцию и/или течение сердечной недостаточности.

У некоторых пациентов при одновременном лечении может снижаться антигипертензивный эффект рамиприла, поэтому пациенты должны тщательно наблюдаться.

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, амилорид, триамтерен) или с препаратами калия может привести к гиперкалиемии.

Одновременное назначение с аллопуринолом, цитостатиками, иммунодепрессантами или системными кортикостероидами может стать причиной лейкопении, анемии или панцитопении, поэтому требуется периодический контроль гемограммы.

Одновременное назначение сульфонамидов и пероральных гипогликемических средств из группы сульфонилмочевины может стать причиной реакций повышенной чувствительности (возможна перекрестная повышенная чувствительность).

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	

Необходима осторожность при одновременном использовании с сердечными гликозидами, т.к. гидрохлортиазид может вызывать гиповолемию, гипокалиемию и гипомагниемию, что повышает токсичность сердечных гликозидов.

Одновременное назначение с кортикостероидами повышает риск гипокалиемии.

При одновременном использовании Амприлана НД и циметидина может увеличиваться период полувыведения рамиприла.

Риск артериальной гипотензии повышается во время общей анестезии или применении недеполяризирующих миорелаксантов (напр., тубокурарина).

Передозировка

Симптомы: повышенный диурез, выраженное снижение АД с брадикардией или другими нарушениями сердечного ритма, судороги, парезы, паралитический илеус, нарушение сознания (включая кому), почечная недостаточность, нарушение кислотно-щелочного равновесия, нарушения электролитного баланса крови.

Лечение: пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желудка и прием внутрь солевого раствора, в более серьезных случаях – мероприятия, направленные на стабилизацию АД (внутривенное введение физиологического раствора, плазмозаменителей). Необходимо контролировать АД, ЧСС, частоту дыхания, сывороточную концентрацию мочевины, креатинина, электролитов и диурез. При необходимости назначают ангиотензин II внутривенно, проводят гемодиализ.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать позднее даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Упаковка

7 таблеток в блистере. 2, 4, 8, 12 или 14 блистеров в картонной пачке.

10 таблеток в блистере. 3, 6 или 9 блистеров в картонной пачке.

Производитель

KRKA, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста, 6, 8501 Ново место, Словения