

Состав

действующие вещества: 1 таблетка содержит 2,5 мг рамиприла / 12,5 мг гидрохлортиазида или 5 мг рамиприла / 25 мг гидрохлортиазида;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный; натрия стеарил фумарат; натрия гидрокарбонат; лактоза моногидрат, натрия кроскармеллоза.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 5 мг / 25 мг - белые или почти белые капсулоподобные непокрытые плоские таблетки со скошенными краями, с чертой с одной стороны и на боковых поверхностях, размерами примерно 5,0 x 10,0 мм. Маркированные 25.

Фармакотерапевтическая группа

Комбинированные лекарственные средства ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Рамиприл и диуретики. Код АТХ C09B A05.

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.

Всасывание. После приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение 1:00. Учитывая количество вещества, обнаруженного в моче, всасывания составляет не менее 56%, и на него существенно не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после приема препарата в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45%.

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

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

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

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

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

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

Гидрохлоротиазид.

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

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

Метаболизм. Гидрохлоротиазид метаболизируется в печени в очень незначительных количествах.

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

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

Пациенты с нарушениями функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлоротиазида не претерпит существенных изменений. Не проводилось никаких исследований по изучению фармакокинетике гидрохлоротиазида у пациентов с сердечной недостаточностью.

Рамиприл и гидрохлоротиазид. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида не влияло на их биодоступность. Комбинированный препарат можно считать биоэквивалентным к препаратам, которые содержат отдельные действующие вещества.

Показания

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприла или другим ингибиторам АПФ, гидрохлоротиазида, другим тиазидным диуретикам, сульфаниламидам или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- Рамиприл не следует применять пациентам с артериальной гипотонией или гемодинамически нестабильным состоянием.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиоматического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- Анурия, резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия, рефрактерная гипонатриемия, симптоматическая гиперурикемия (подагра).
- Применение методов экстракорпоральной терапии, в результате чего происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз почечной артерии при наличии единственной почки.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) у пациентов, которым не проводится гемодиализ.
- Клинически значимые нарушения электролитного баланса, течение которых может ухудшаться при применении препарата (см. Раздел «Особенности применения»).
- Тяжелое нарушение функции печени, печеночная энцефалопатия.
- Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

- Одновременное применение препарата Рамимед комби с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной дисфункцией (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м²) (см. Разделы «Фармакологические» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).
- Одновременное применение при лечении сакубутрилом / вальзартаном (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).
- Одновременное применение с препаратами антагонистов рецепторов ангиотензина II больным с диабетической нефропатией.

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® HL. 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 проаритмогенного токсичность может повыситься или их противоаритмический эффект уменьшается в

присутствии электролитного дисбаланса (например гипокалиемии или гипомагниемии).

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 темсиролиму, эверолиму, сиролиму) или вилдаглиптин. Начинать такую терапию следует с осторожностью (см. Раздел «Особенности применения»).

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

Антиподагрические средства (пробенецид, сульфипиразон и аллопуринол). Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических средств,

поскольку гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов возможно повышение частоты реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

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

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

Пациенты нуждаются в регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

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

Особенности применения

Особые группы пациентов

Беременность. Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II в период беременности применяют только тогда, когда их применение является абсолютно необходимым. Пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого в период беременности признано безопасным. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ / антагонисты рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать лечение другим препаратом (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Пациенты, у которых существует особый риск возникновения артериальной гипотензии

- Пациенты со значительным повышением активности РААС

У пациентов со значительным повышением активности РААС 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 РААС, 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 развиться недостаток жидкости или электролитов (включая тех, кто получает диуретики);
- с циррозом печени и / или асцитом;
- каким выполняют большие хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию.

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

- Двойная блокада РААС

Зафиксировано, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе развитие 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 «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

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

- 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.

Смотри раздел «Способ применения и дозы».

Хирургическое вмешательство

Если это возможно, то лечение рамиприлом 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 нарушениями 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.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

У пациентов, получавших рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае развития ангионевротического отека прием препарата Рамиприл-Тева следует прекратить и 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, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой / рвотой или без них).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом / вальсартаном можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы препарата Рамиприл-Тева. Лечение препаратом рамиприл-Тева можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с / без нарушения дыхания) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия »).

Необходимо проявлять осторожность в начале применения рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например сиролимуса, эверолимуса, темсиролимусу) и вилдаглиптина пациентам, которые уже принимают ингибитор АПФ.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

При применении препарата вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Поэтому перед проведением десенсибилизации следует временно прекратить прием препарата Рамиприл-Тева.

Контроль электролитного баланса: уровень калия в сыворотке крови

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 с гипоальдостеронизм или пациенты с такими состояниями как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз.

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушением функции почек и / или у пациентов, принимающих пищевые добавки, содержащие калий (в том числе заменители соли), калийсберегающие диуретики, другие препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко -тримоксазол, также известный как триметоприм / сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или антагонисты рецепторов ангиотензина, может возникнуть гиперкалиемия. Необходимо проявлять осторожность при применении калийсберегающих диуретиков и антагонистов рецепторов ангиотензина пациентам, которые принимают ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек (см. Раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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»).

Нейтропения / агранулоцитоз

Случаи нейтропении / агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желательно проводить с пациентами в начале лечения и при нарушениях функции почек, при одновременном коллагенозы (например, системная красная волчанка или склеродермия) 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

Препарат чаще вызывает ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Гипотензивное действие рамиприла, как и других ингибиторов АПФ, может быть менее выраженной у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

Кашель

При применении препарата сообщалось о возникновении кашля. Характерно, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля вследствие применения рамиприла.

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

Исследований по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводилось. Некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции, является рискованным в тех

ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

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

Применение в период беременности или кормления грудью

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

Период кормления грудью. Препарат РАМИМЕД КОМБИ противопоказано применять в период кормления грудью. Количество рамиприла и гидрохлоротиазида, проникающего в грудное молоко, такова, что при применении терапевтических доз рамиприла и гидрохлоротиазида младенец, который находится на грудном вскармливании, может понести их влияния. Поскольку нет надлежащих данных по применению рамиприла во время кормления грудью, желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых в период кормления грудью является более безопасным, особенно при грудном кормлении новорожденных или недоношенных младенцев. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Применение тиазиду кормящим грудью, сопровождалось уменьшением или даже полным прекращением выработки молока. Может возникать повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Поскольку их сочетание действующих веществ может приводить к тяжелым нежелательным эффектам у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении или грудного кормления или лечения, в зависимости от важности этой терапии для матери.

Способ применения и дозы

Для перорального применения.

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

Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата (см. Раздел «Фармакологические

свойства»). Таблетки следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

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

Начинать лечение с низкой возможной дозы. В случае необходимости дозу можно постепенно увеличивать до достижения целевого показателя артериального давления. Максимально допустимая доза составляет 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки (применять комбинацию препаратов в соответствующей дозировке).

Особые группы пациентов.

Пациенты, получающие диуретики. Рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у пациентов, получающих диуретики, в начале лечения может возникать артериальная гипотензия. Перед тем как начать лечение препаратом, следует уменьшить дозу диуретика или прекратить. Если отменить диуретик невозможно, рекомендуется начинать лечение с низкой возможной дозы рамиприла (1,25 мг) в виде нефиксированной комбинации. В дальнейшем рекомендуется перейти на начальную суточную дозу, которая не превышает 2,5 мг рамиприла / 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты с нарушениями функции почек. Из-за наличия гидрохлоротиазидного компонента препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин (см. Раздел «Противопоказания»). Пациентам с нарушениями функции почек могут быть показаны низкие дозы препарата. Пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл / мин следует лечить только с применением низкой дозы фиксированной комбинации рамиприла / гидрохлоротиазида после монотерапии рамиприлом. Максимальная суточная доза составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

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

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

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

Дети

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

Передозировка

Симптомами, связанными с передозировкой препарата, могут быть чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечная недостаточность. По состоянию пациента следует тщательно наблюдать и проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Предложенным лечебных мероприятий относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе введение агонистов альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

Побочные реакции

Поскольку рамиприл является антигипертензивным средством, многие его побочных эффектов являются вторичными относительно его способности снижать артериальное давление, вследствие чего происходит адренергическая обратная регуляция или гипоперфузия органов. Многие другие эффекты (например, влияние на баланс электролитов, определенные анафилактические реакции или воспалительные реакции слизистых оболочек) вызываются ингибированием АПФ или другими фармакологическими эффектами этого класса лекарственных средств. К серьезным побочным реакциям относятся ангионевротический отек, постоянный кашель, гиперкалиемия, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения/агранулоцитоз.

Со стороны сердца: ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда; тахикардия аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки.

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

Гематологические реакции на действие ингибиторов АПФ чаще возникают у пациентов с нарушением функции почек и у тех, кто имеет сопутствующее коллагеновых заболевания (например, красная волчанка или склеродермия), или у тех, кто применяет другие препараты, которые могут вызвать изменения в составе крови.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия; тремор, нарушение равновесия; церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака; нарушения психомоторных функций; чувство жжения; паросмия.

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

Со стороны органов слуха и лабиринта: нарушение слуха, шум в ушах.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота панкреатит (в редких случаях сообщалось о летальных последствиях при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, включая гастрит, запор, сухость во рту глоссит; стоматит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность увеличение мочеобразования, ухудшение течения фоновой протеинурии, повышение уровня мочевины в крови повышение уровня креатинина в крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, в частности макулопапулезная; ангионевротический отек нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход; зуд, гипергидроз; эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз; реакция фоточувствительности; токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, псориатический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная сыпь или энантема, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные спазмы, миалгия артралгия.

Эндокринные расстройства: синдром ненадлежащего секрети АДГ (СНСАГ).

Метаболические и алиментарные нарушения: повышение уровня калия в крови анорексия, снижение аппетита снижение уровня натрия в крови.

Со стороны сосудов: артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки; приливы; стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит феномен Рейно.

Нарушение общего состояния: боль в груди, усталость; пирексия; астения.

Со стороны иммунной системы: анафилактические и анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгатов билирубина холестатическая желтуха, повреждения печеночных клеток; острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях - с летальным исходом).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо гинекомастия.

Со стороны психики: снижение настроения, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость состояние спутанности сознания; нарушение внимания.

Педиатрическая популяция. Характер и степень тяжести нежелательных реакций у детей были подобны тем, которые наблюдаются у взрослых, но частота возникновения некоторых реакций у детей была выше, чем у взрослых, а именно:

Тахикардия, заложенность носа и ринит: часто (то есть от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатрической и нечасто (то есть от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) в популяции взрослых

пациентов.

Конъюнктивит: часто (то есть от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатрической и редко (то есть от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) в популяции взрослых пациентов.

Тремор и крапивница: нечасто (то есть от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) в педиатрической и редко (то есть от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) в популяции взрослых пациентов.

Общий профиль безопасности рамиприла у детей и взрослых значимо не отличается.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период после регистрации препарата является важным мероприятием. Они позволяют продолжать мониторинг соотношения польза / риск при применении данного лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о случаях каких-либо побочных реакций с помощью системы фармаконадзора Украины.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

Медокемі ЛТД (Центральний Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).

Актавіс ЛТД/Actavis LTD.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1-10 ул. Константинополь, Лимассол, 3011, Кипр / 1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.

БЛБ015, БЛБ016, Балебел Индастриал Истейт, Зейтан ЗТН3000, Мальта / BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.

Источник инструкции

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