

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

АМПРИЛ® HL (AMPRIL® HL)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані лікарські засоби інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Раміприл і діуретики. Код АТС С09В А05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показано пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до раміприлу або до будь-якої іншої речовини, що входить до складу цього препарату, а також до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту;
- підвищена чутливість до гідрохлоротіазиду або інших сульфонамідів;
- підвищена чутливість до інших тiazидних діуретиків;
- печінкова енцефалопатія, тяжке порушення функцій печінки;
- гіпотензія або гемодинамічно нестабільний стан;
- анурія;
- наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II);
- первинний гіперальдостеронізм;
- екстракорпоральне лікування, що призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями;
- значний двосторонній стеноз ниркових артерій чи стеноз ниркової артерії при єдиній функціонуючій нирці;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз;
- клінічно значущі порушення електролітного балансу, які можуть погіршитись після лікування препаратом Амприл® HL;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування при вагітності або годуванні груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Комбінацію раміприлу з гідрохлоротіазидом у фіксованій дозі рекомендується застосовувати лише після попереднього індивідуального титрування доз. Розпочинати лікування з найнижчої можливої дози. За необхідності добову дозу можна поступово збільшувати протягом 2-3 тижнів до досягнення цільового показника артеріального тиску. Звичайною підтримуючою дозою є 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду на добу, а максимальна доза становить 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу.

Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу в один і той самий час, бажано вранці. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетку не можна розжовувати чи розламувати, а слід ковтати цілою, запиваючи рідиною (не менше півсклянки).

Пропущені дози

Якщо дозу препарату пропущено, її слід прийняти якомога швидше. Однак, якщо факт пропуску дози виявлено на момент, близький до часу прийому наступної дози, то тоді не варто приймати пропущену дозу, а дотримуватися схеми регулярного дозування. Не слід подвоювати дозу.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Через наявність гідрохлоротіазидного компоненту препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушенням функції нирок можуть потребувати зменшення доз препарату Амприл® НЛ 2,5 мг /12,5 мг. Пацієнтам з рівнями кліренсу креатиніну у діапазоні від 30 до 60 мл/хв слід лікуватись тільки комбінацією найнижчих фіксованих доз раміприлу та гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлу. Максимальними дозволеними дозами є 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу.

Пацієнти, які приймають діуретики

Рекомендується приділяти увагу пацієнтам, які супутньо приймають діуретики, оскільки після початку лікування може розвинути артеріальна гіпотензія. Перед тим як почати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки лікування препаратом слід розпочинати під ретельним медичним контролем. Максимальні щоденні дози становлять 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду.

Амприл® НЛ 2,5 мг/12,5 мг протипоказаний у випадках тяжкого порушення функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку

Початкова доза повинна бути нижчою, наступне титрування дози має бути більш поступовим, з огляду на вищу ймовірність виникнення побічних реакцій, особливо у хворобливих пацієнтів літнього віку старше 70 років.

Побічні реакції.

Профіль безпечності комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду включає побічні реакції, що з'являються у випадку гіпотензії та/чи гіповолемії через підвищений діурез. Діюча речовина раміприл може викликати стійкий сухий кашель, а активна речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, ліпідів та сечової кислоти. Дві діючі речовини мають зворотні ефекти на рівень калію у плазмі крові. Серйозні побічні реакції включають ангіоневротичний набряк чи анафілактичну реакцію, порушення функції нирок чи печінки, панкреатит, важкі реакції на шкірі та нейтропенію/агранулоцитоз.

Частоту побічних реакцій визначено із застосуванням наступної класифікації:

- Дуже часто (□1/10);
- Часто (□1/100 - <1/10);
- Нечасто (□1/1000 - <1/100);
- Рідко (□1/10000 - <1/1000);
- Дуже рідко (<1/10000), невідомо (не можна підрахувати з наявних даних).

У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності

	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Невідомо
Порушення з боку серцевої системи		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію, тахікардію, аритмію, прискорене серцебиття, периферичний набряк		Інфаркт міокарда
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем		Зменшення кількості лейкоцитів, зниження числа еритроцитів, зниження гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів		Пригнічення функцій кісткового мозку, нейтропенія, включаючи агранулоцитоз; панцитопенія; еозинофілія, гемоконцентрація у випадку гіповолемії

Порушення з боку нервової системи	Головний біль, запаморочення.	Вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агеvзія		Церебральна ішемія, включаючи інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія
Порушення з боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт		Ксантопсія, сльозовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення з боку органів слуху та рівноваги		Дзвін у вухах		Порушення слуху
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Непродуктивний, подразнюючий кашель, бронхіт	Синусит, задишка, закладеність носа		Бронхоспазм, включаючи загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт, некардіогенний набряк легенів унаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення з боку шлунково-травного тракту		Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, біль у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт унаслідок дії гідрохлоротіазиду	Блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті	Панкреатит (при поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт унаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення частоти сечовипускання, підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові		Погіршення перебігу фоновіої протеїнурії, інтерстиціальний нефрит унаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин		Ангіоневротичний набряк: у дуже виняткових випадках, обструкція дихальних шляхів у результаті ангіоневротичного	Пурпура	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, пемфігус,

Порушення з боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини		набряку може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит, гіпергідроз, екзантема, зокрема макулопапульозна; свербіж; алопеція		загострення псоріазу, ексфоліативний дерматит, реакція світлочутливості, оніхолізіс, пемфігоїдна чи ліхеноїдна екзантема чи енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак унаслідок дії гідрохлоротіазиду Артралгія, спазми м'язів, слабкість м'язів, тетанічні судоми унаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення метаболізму та травлення	Декомпенсація цукрового діабету, зниження переносимості глюкози, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові, загострення подагри, збільшення рівня холестерину та/або тригліцеридів у крові внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Анорексія, зниження апетиту; зниження калію в крові, відчуття спраги внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Унаслідок дії раміприлу підвищення калію в крові	Зниження рівня натрію у плазмі крові, глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, зневоднення внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення з боку судинної системи		Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи жару		Тромбоз внаслідок важкої гіповолемії, васкулярний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт
Загальні порушення та порушення у місці введення	Втома, астенія	Біль у грудях, пірексія		
Порушення з боку імунної системи				Анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл чи анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид,
				підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів		Холестатичний чи цитолітичний гепатит (винятком є летальний наслідок), підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югатів білірубину, калькульозний холецистит унаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, ураження клітин печінки
Порушення з боку статевої системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія
Психіатричні порушення		Депресивний настрій, апатія, тривожність, нервовість, порушення сну, включаючи сонливість		Сплутаність свідомості, порушення уваги

Передозування.

Залежно від ступеня передозування можуть виникати наступні симптоми: надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), порушення свідомості аж до коми та церебральних конвульсій, парез, аритмія, брадикардія, гостра ниркова недостатність, порушення електролітного балансу та паралітична кишкова непрохідність.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад з гіперплазією передміхурової залози).

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне та підтримуюче. При появі гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення, голову покласти на низьку подушку, а ноги підняти. Рекомендується провести промивання шлунка і ввести адсорбенти і сульфат натрію (у перші 30 хв., якщо це можливо). Необхідно ретельно контролювати артеріальний тиск, функцію нирок і рівень калію у сироватці крові. При необхідності рекомендується збільшити об'єм плазми введенням 0,9 % розчину NaCl, а також крім компенсації об'єму і солей, можна ввести катехоламіни та ангіотензин II. Раміприл майже не виводиться шляхом діалізу.

При стійкій брадикардії необхідно розпочати лікування за допомогою електрокардіостимулятора. Важливо здійснювати безперервний контроль рівня електролітів та кислотно-лужного балансу, рівня глюкози та інших речовин у крові. У разі гіпокаліємії необхідно застосувати замісні препарати калію.

При появі небезпечного для життя ангіоневротичного набряку рекомендується провести наступне невідкладне лікування: підшкірне введення 0,3-0,5 мг епінефрину (адреналіну) або повільне внутрішньовенне введення адреналіну (згідно з інструкціями щодо розведення!) при постійній реєстрації ЕКГ та вимірюванні артеріального тиску. Потім проводять системне введення глюкокортикостероїдів. Крім того, рекомендується внутрішньовенно ввести антигістамінні засоби та антагоністи H₂-рецепторів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, - замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Препарат протипоказаний у період годування груддю.

Діти. Препарат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам віком до 18 років, оскільки недостатньо даних стосовно його ефективності та безпечності для таких пацієнтів.

Особливості застосування.

Пацієнти з особливим ризиком виникнення артеріальної гіпотензії

Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Пацієнти з надто активованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою мають ризик значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретин призначається вперше або вперше підвищують дозу.

Слід очікувати значну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, тому потрібен медичний нагляд, включаючи моніторинг артеріального тиску, наприклад для пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- з декомпенсованою серцевою недостатністю з застійними явищами;
- з гемодинамічно значущою обструкцією шляхів притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад стенозом аортального або мітрального клапана);
- з одностороннім стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує чи може розвинути водно-сольовий дисбаланс (включаючи пацієнтів, які приймають діуретики);
- з цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії з застосуванням препаратів, що можуть спричинити артеріальну гіпотензію.

Як правило, перед початком лікування рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючі заходи слід ретельно зважувати з точки зору ризику перенавантаження об'ємом).

Хірургічне втручання

Рекомендується, при можливості, прийом інгібіторів АПФ, таких як раміприл, припинити за 1 день до хірургічного втручання.

Пацієнти з ризиком виникнення серцевої чи церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії

Початкова фаза лікування вимагає особливого медичного нагляду.

Первинний гіперальдостеронізм

Комбінація раміприл та гідрохлоротіазид не являє собою пріоритетне лікування первинного гіперальдостеронізму. Якщо комбінацію раміприл та гідрохлоротіазид застосовують пацієнтам з первинним гіперальдостеронізмом, то необхідно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Пацієнти літнього віку

Початкові дози мають бути нижчими та наступне титрування дози має бути більш поступовим, оскільки існує більший шанс виникнення побічних ефектів, особливо у хворобливих пацієнтів літнього віку старше 70 років.

Пацієнти з захворюваннями печінки

У пацієнтів із захворюваннями печінки порушення електролітного балансу, що виникають внаслідок лікування діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії.

Контроль функції нирок

Функцію нирок слід оцінювати до та під час лікування, та проводити коригування дози, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний моніторинг необхідний пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів з серцевою недостатністю з застійними явищами чи після трансплантації нирки.

Порушення функції нирок

У пацієнтів із порушенням функцій нирок тіазиди можуть призвести до уремії. Кумулятивні ефекти діючих речовин можуть розвинути у пацієнтів з порушенням функції нирок. Якщо очевидним стає прогресування порушення функції нирок, на яке вказує збільшення кількості залишкового азоту, необхідна уважна переоцінка терапії з урахуванням рішення щодо припинення терапії діуретиком (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення електролітного балансу

Як для будь-якого пацієнта, який приймає діуретичну терапію, слід через відповідні інтервали періодично вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричинити рідкий чи електролітний дисбаланс (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Хоча гіпокаліємія і може розвинути при застосуванні тіазидних діуретиків, супутня терапія раміприлом може зменшити викликану діуретиком гіпокаліємію. Ризик гіпокаліємії є найбільшим у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів, які мають швидкий діурез, у пацієнтів, які отримують недостатню кількість

електролітів, та у пацієнтів, які приймають супутню терапію кортикостероїдами чи адренкортикотропним гормоном (див. розділ «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»). Перше вимірювання рівню калію в плазмі слід провести протягом першого тижня після початку лікування. При виявленні низького рівню калію, необхідне коригування дози препарату.

Може виникнути дилуційна гіпонатріємія. Зниження рівню натрію спочатку може бути асимптоматичним, тому дуже важливим є регулярне визначення його кількості. Проводити аналізи слід частіше у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з цирозом печінки.

Продемонстровано, що тiazиди збільшують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Гіперкаліємія

Гіперкаліємія спостерігалась у деяких пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи Амприл® НЛ 2,5 мг/12,5 мг. Пацієнти з ризиком розвитку гіперкаліємії включають: пацієнтів з нирковою недостатністю, віком понад 70 років, неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнтів, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, та інші активні речовини, що підвищують рівень калію у плазмі крові, пацієнтів із такими станами, як зневоднення, гостра серцева недостатність або метаболічний ацидоз. Якщо супутнє застосування вищевказаних препаратів вважається доцільним, рекомендується регулярний моніторинг калію у плазмі крові (див. розділ «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Печінкова енцефалопатія

Порушення електролітного балансу через діуретичну терапію, включаючи гідрохлоротіазид, можуть привести до розвитку печінкової енцефалопатії у пацієнтів з хворобою печінки. У випадку виникнення печінкової енцефалопатії лікування слід негайно відмінити.

Гіперкальціємія

Гідрохлоротіазид стимулює повторну абсорбцію кальцію в нирках та може спричинити гіперкальціємію. Це може вплинути на результати аналізу функції паращитовидної залози.

Ангіоневротичний набряк

Про ангіоневротичний набряк повідомлялось у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «*Побічні реакції*»).

У випадку ангіоневротичного набряку слід припинити прийом препарату Амприл® НЛ 2,5 мг /12,5 мг.

Слід негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом, щонайменше, протягом 12-24 годин до повного зникнення симптомів.

Про ангіоневротичний набряк кишечника повідомлялося у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи Амприл® НЛ 2,5 мг/12,5 мг (див. розділ «*Побічні реакції*»). Ці пацієнти скаржилися на абдомінальний біль (з або без нудоти чи блювання).

Анафілактичні реакції під час гіпосенсибілізації

При застосуванні інгібіторів АПФ підвищується ймовірність та важкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах або інші алергени. Ці реакції усуваються, коли тимчасово перед гіпосенсибілізацією припиняється застосування Амприл® НЛ 2,5 мг/12,5 мг.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Рідко спостерігалися нейтропенія/агранулоцитоз, також повідомлялося про пригнічення діяльності кісткового мозку. Рекомендується перевіряти рівень лейкоцитів для виявлення можливої лейкопенії. Рекомендується частіший моніторинг у початковій фазі лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок, у пацієнтів з супутнім колагенозом (наприклад червоний вовчак чи склеродермія) та у пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни в аналізах крові (див. розділи «*Побічні реакції*» та «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Етнічна відмінність

Інгібітори АПФ викликають вищий відсоток ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Це може бути обумовлено тим, що у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю ренину.

Спортсмени

Гідрохлоротіазид може викликати позитивний результат антидопінгового тесту.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Тіазидна терапія може вплинути на переносимість глюкози. Пацієнтам з цукровим діабетом може знадобитись коригування дози інсуліну чи пероральних гіпоглікемічних препаратів. Латентний цукровий діабет може проявитись під час терапії тіазидами.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів асоціювалося з терапією тіазидними діуретиками. У деяких хворих застосування тіазидних діуретиків може спровокувати розвіток гіпієрурикемії або гострого нападу подагри.

Кашель

При використанні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що цей кашель є непродуктивним, тривалим і зникає після припинення терапії. Кашель, викликаний інгібіторами АПФ, слід диференціювати з іншими видами кашлю.

Інше

У пацієнтів, незалежно від наявності в анамнезі алергії чи бронхіальної астми, можуть виникати реакції підвищеної чутливості. Повідомлялося про можливість загострення чи активації системного червоного вовчака.

Препарат містить лактозу, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам при спадковій формі непереносимості галактази, дефіциті лактази Лаппа або порушені мальабсорбції глюкози-галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Особливо на початку лікування, при збільшенні дозування, заміні лікарського засобу, а також залежно від індивідуальної реакції на лікування можуть виникати побічні реакції (зниження артеріального тиску, запаморочення). У цих випадках слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з механізмами протягом кількох годин після прийому препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації

Екстракорпоральне лікування, що призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, таке як діаліз чи гемофільтрація з певними мембранами з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилові мембрани) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату через підвищений ризик важких анафілактоїдних реакцій. Якщо таке лікування потрібне, слід прийняти рішення щодо застосування іншого типу мембрани для діалізу чи іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Попередження щодо застосування

Солі калію, гепарин, діуретики, що затримують калій, та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин): може з'явитися гіперкаліємія; тому потрібен ретельний моніторинг рівня калію в сироватці.

Антигіпертензивні препарати (наприклад діуретики) та інші речовини, що можуть знизити артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, значне споживання спиртного, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Слід передбачити імовірність ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Судинозвужувальні симпатоміметики та інші діючі речовини (епінефрин), що можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу: рекомендується моніторинг артеріального тиску.

Алопуринол, імуносупресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатичні препарати та інші речовини, що можуть змінити кількість клітин крові. Підвищена імовірність гематологічних реакцій.

Солі літію: Виведення літію може бути знижено через інгібітори АПФ, і тому може підвищитися токсичність літію. Слід перевіряти рівень літію у плазмі крові. Супутнє застосування тіазидних діуретиків може збільшити ризик токсичності літію та посилити вже підвищений ризик токсичності літію через застосування інгібіторів АПФ. Тому не рекомендується комбінація раміприлу і гідрохлоротіазиду з літієм.

Протидіабетичні препарати, включаючи інсулін: можуть з'явитися гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид може посилити ефект протидіабетичних препаратів, тому рекомендується особливо ретельний моніторинг глюкози в крові у початковій фазі лікування.

Нестероїдні протизапальні препарати та ацетилсаліцилова кислота: слід передбачити зниження антигіпертензивного ефекту Амприл® НЛ 2,5 мг/12,5 мг. Більш того, супутнє лікування інгібіторами АПФ та нестероїдними протизапальними препаратами може призвести до підвищеного ризику погіршення функцій нирок та до підвищення каліємії.

Пероральні антикоагулянти: антикоагулянтний ефект може бути знижений через супутнє застосування гідрохлоротіазиду.

Кортикостероїди, адренкортикотропний гормон, амфотерицин В, карбенексолон, велика кількість солодки, проносних засобів (у випадку подовженого застосування), та інші калійуретичні засоби та засоби, що знижують рівень калію у плазмі: підвищений ризик гіпокаліємії.

Серцеві глікозиди, активні речовини, що, як відомо, подовжують QT інтервал, та протиаритмічні препарати: їхня проаритмогенна токсичність може підвищитись, чи їхній протиаритмічний ефект зменшується у присутності електролітного дисбалансу (наприклад гіпокаліємії або гіпомагніємії).

Метилдопа: можливий гемодіаліз.

Холестирамін чи інші ентерально введені іонообмінні речовини: знижується абсорбція гідрохлоротіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати щонайменшу за 1 годину до або через 4-6 годин після прийому цих препаратів.

Скелетно-м'язові релаксанти, курареподібні: можливе посилення та подовження ефекту релаксації м'язів.

Солі кальцію та лікарські засоби, що підвищують рівень кальцію у плазмі: підвищення концентрації кальцію у сироватці має бути передбачене у випадку супутнього введення гідрохлоротіазиду; тому необхідним є ретельний моніторинг рівню кальцію у сироватці.

Карбамазепін: ризик симптоматичної гіпонатріємії через додатковий ефект гідрохлоротіазиду.

Контрастні сполуки з йодом: у випадку зневоднення викликаного діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах контрастної сполуки.

Пеніцилін: гідрохлоротіазид виділяється у дистальних каналцях нефрону та знижує виведення пеніциліну.

Хінін: гідрохлоротіазид знижує виведення хініну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Раміприл

Раміприлат, активний метаболіт пропрепарату раміприлу, пригнічує фермент дипептидил-карбоксипертидазу I (ангіотензинперетворювальний фермент або кініназа II).

У плазмі та у тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I в активну судинозвужувальну речовину ангіотензин II, також викликає руйнування активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та пригнічення руйнування брадикініну призводить до розширення судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону. У пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (зазвичай для популяції характерний низький рівень активності реніну) реакція на монотерапію інгібіторами АПФ в середньому була менш вираженою, ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є діуретиком тіазидного ряду. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків поки що остаточно нез'ясований. Вони уповільнює реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних каналцях. Посилене виведення цих іонів через нирки супроводжується збільшенням сечоутворення (внаслідок осмотичного зв'язування води). Підвищується виведення калію та магнію, знижується виведення сечової кислоти. Можливими механізмами протигіпертонічної дії гідрохлоротіазиду можуть бути: змінений баланс натрію, зменшення екстрацелюлярного об'єму води та плазми, зміна резистентності судин нирок, а також зниження чутливості до ангіотензину II.

Фармакодинаміка.

Раміприл

Застосування раміприлу спричиняє помітне зниження периферичного опору артерій. Як правило, немає жодних значних змін у потоку плазми у нирках та швидкості клубочкової фільтрації. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією призначення раміприлу призводить до зниження тиску крові у положенні стоячи та лежачи без компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень. У більшості пацієнтів початок гіпотензивного ефекту після застосування одноразової дози проявляється через 1-2 години після перорального введення. Піковий ефект одноразової дози зазвичай досягається у межах 3-6 годин після перорального введення. Гіпотензивний ефект одноразової дози зазвичай триває протягом 24 годин. При тривалому лікуванні раміприлом максимальний гіпотензивний ефект зазвичай досягається через 3-4 тижні

лікування. Доведено, що при довготривалій терапії гіпотонічний ефект зберігається протягом 2 років. Раптове припинення застосування раміприлу не спричиняє швидкого і надмірного підвищення артеріального тиску.

Гідрохлоротіазид

При прийомі гідрохлоротіазиду початок діуретичного ефекту має місце через 2 години, а його пік – приблизно через 4 години, ефект триває протягом 6-12 годин.

Гіпотензивний ефект настає на 3-4 день від початку терапії та може тривати протягом 1 тижня після припинення лікування.

Ефект зниження артеріального тиску супроводжується незначним збільшенням швидкості клубочкової фільтрації, резистентності судин нирок та активності реніну у плазмі.

Одночасне застосування раміприлу-гідрохлоротіазиду

У ході клінічних досліджень було встановлено, що застосування комбінації призводить до більш значного зниження артеріального тиску, ніж застосування окремих компонентів. Можливо, через блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи одночасне застосування раміприлу з гідрохлоротіазидом зменшує втрату калію, що супроводжує діуретичний ефект. Комбінування інгібітора АПФ з тіазидним діуретиком спричиняє синергетичний ефект, а також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої застосуванням самого діуретика.

Фармакокінетика.

Раміприл

Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується у травному тракті. Абсорбція становить 50-60 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення раміприлу становить 1 годину. Раміприл розпадається у печінці.

Основним метаболітом є раміприлат, потужність якого як інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту у 6 разів більша порівняно з раміприлом. Максимальна концентрація раміприлату в сироватці крові досягається через 2-4 годин після введення, постійна концентрація у сироватці досягається через 4 дні.

Приблизно 73 % раміприлу і 56 % раміприлату зв'язується з білками сироватки крові.

Раміприл і раміприлат в основному виводяться із сечею (приблизно 60 %), переважно у вигляді метаболітів, і менше 2 % від введеної дози виводиться у вигляді незміненого раміприлу.

Раміприлат виводиться за кілька стадій. Після введення раміприлу у терапевтичній дозі кінцевий період напіввиведення становить від 13 до 17 годин.

У пацієнтів з нирковою недостатністю уповільнюється виділення раміприлу, раміприлату та їхніх метаболітів, тому дозу необхідно коригувати залежно від функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з печінковою недостатністю метаболічне перетворення раміприлу у раміприлат може уповільнюватись через зниження активності печінкових естераз, що спричинятиме підвищення концентрації раміприлу в сироватці крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гідрохлоротіазид

Після перорального прийому зі травного тракту всмоктується 70 % гідрохлоротіазиду. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,5-5 годин. Він зв'язується з білками плазми приблизно на 40 %. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у дуже незначних кількостях. 95 % гідрохлоротіазиду виводиться нирками у незміненому вигляді. Виведення є результатом канальцевої екскреції. Після перорального застосування однієї дози 50-70 % виводиться у межах 24 годин. Період напіввиведення становить від 5-6 годин.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

Виведення гідрохлоротіазиду через нирки знижується у пацієнтів з порушенням функції нирок, кліренс гідрохлоротіазиду з нирок пропорційний кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі, яка повільніше знижується, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

У пацієнтів з цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінювалась значним чином.

Фармакокінетика гідрохлоротіазиду не досліджувалась за участю пацієнтів із серцевою недостатністю.

Раміприл та гідрохлоротіазид

Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливає на їхню біодоступність.

Комбінаційний препарат можна вважати біоеквівалентним препаратом, що містить окремі діючі речовини.

Доклінічні дані з безпечності.

У шурів та мишей застосування комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду у дозах до 10 000мг/кг маси

тіла не призвело до виникнення гострих токсичних явищ. Дослідження із введенням повторних доз щурам та мавпам продемонстрували лише виникнення порушень електролітного балансу. Дослідження із вивчення мутагенності та канцерогенності цієї комбінації не проводилися, оскільки дослідження окремих компонентів не виявили жодних ризиків. Дослідження із вивчення репродуктивної токсичності продемонстрували, що комбінація є дещо більш токсичною, ніж будь-яка з діючих речовин, взята окремо, однак жодне з досліджень не продемонструвало тератогенних ефектів цієї комбінації.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: плоскі таблетки без оболонки, у формі капсул, білого або майже білого кольору з рискою з одного боку та позначкою «12,5» зіншого боку.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів у коробці.

По 7 таблеток у блістері; по 2 або по 4, або по 8, або по 12, або по 14 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.