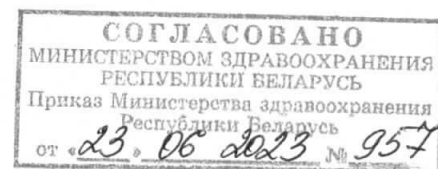


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рамилонг Плюс, 10 мг/25 мг, таблетки.
Рамилонг Плюс, 10 мг/12,5 мг, таблетки.
Рамилонг Плюс, 5 мг/25 мг, таблетки.
Рамилонг Плюс 2,5 мг/12,5 мг, таблетки.



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Рамилонг Плюс 10 мг/25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит:

действующие вещества: рамиприл - 10 мг, гидрохлортиазид - 25 мг;

вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмалгликолят (тип А), лактоза моногидрат, натрия стеарила фумарат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

Рамилонг Плюс 10 мг/12,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит:

действующие вещества: рамиприл - 10 мг, гидрохлортиазид - 12,5 мг;

вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмалгликолят (тип А), лактоза моногидрат, натрия стеарила фумарат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

Рамилонг Плюс 5 мг/25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит:

действующие вещества: рамиприл - 5 мг, гидрохлортиазид - 25 мг;

вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмалгликолят (тип А), лактоза моногидрат, натрия стеарила фумарат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

Рамилонг Плюс 2,5 мг/12,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит:

действующие вещества: рамиприл - 2,5 мг, гидрохлортиазид - 12,5 мг;

вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмалгликолят (тип А), лактоза моногидрат, натрия стеарила фумарат.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Рамилонг Плюс 10 мг/25 мг, таблетки

Таблетки розового цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской. Возможно наличие вкраплений.

Рамилонг Плюс 10 мг/12,5 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

Рамилонг Плюс 5 мг/25 мг, таблетки

Таблетки желтого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской. Возможно наличие вкраплений более темного цвета.

Рамилонг Плюс 2,5 мг/12,5 мг, таблетки

Таблетки желтого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской. Возможно наличие вкраплений более темного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение артериальной гипертензии.

Данная комбинация показана в качестве альтернативы одновременному приему рамиприла и гидрохлортиазида в указанных дозах, обеспечивающих адекватный контроль артериального давления у взрослых пациентов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рамилонг Плюс рекомендуется принимать ежедневно 1 раз в день в одно и то же время, как правило, утром.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с профилем пациента (см. раздел 4.4) и показателями артериального давления.

Максимальные суточные дозы составляют 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида.

Особые группы пациентов

Пациенты, принимающие диуретики

Пациентам, принимающим диуретики, следует соблюдать осторожность при приеме препарата Рамилонг Плюс, поскольку вначале одновременного приема препаратов может возникнуть гипотензия. Возможно, перед началом приема препарата Рамилонг Плюс потребуется рассмотреть вопрос о снижении дозы диуретика либо прекращении его приема. В случае невозможности отмены терапии диуретиком лечение рекомендуется начинать с использования наименьшей возможной дозы рамиприла (1,25 мг/сут) в свободной комбинации. Впоследствии рекомендуется произвести замену на начальную дозу не более 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлортиазида в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Рамилонг Плюс противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/мин): у пациентов с умеренным нарушением функции почек лечение начинают с монотерапии рамиприлом в дозе 1,25 мг/сут. Затем постепенно повышают дозу рамиприла, лечение комбинацией начинают с суточной дозы 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлортиазида. Максимальная суточная доза: 5 мг рамиприла/25 мг гидрохлортиазида (данным пациентам нельзя назначать Рамилонг Плюс 10 мг/12,5 мг и Рамилонг Плюс 10 мг/25 мг).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Легкое или умеренное нарушение функции печени: у данной группы пациентов применение препарата Рамилонг Плюс следует начинать только под строгим медицинским наблюдением; максимальная суточная доза составляет 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлортиазида. Следовательно, применение препаратов Рамилонг Плюс 5 мг/25 мг, 10 мг/12,5 мг и 10 мг/25 мг у данной группы пациентов запрещено.

Рамилонг Плюс противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста

Следует снизить начальные дозы и более плавно проводить последующую коррекцию доз ввиду большей вероятности развития нежелательных реакций, особенно у очень возрастных или ослабленных пациентов (см. раздел 4.4).

Дети и подростки

Рамилонг Плюс не рекомендуется применять детям и подросткам до 18 лет ввиду недостаточности данных по безопасности и эффективности.

Способ применения

Таблетку следует проглотить, запивая достаточным количеством жидкости (например, одним стаканом воды). Ее нельзя разжевывать или измельчать.

Поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата, Рамилонг Плюс можно принимать до, во время или после еды (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

Применение препарата Рамилонг Плюс противопоказано в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприлу или другим ингибиторам АПФ, гидрохлортиазиду или другим тиазидным диуретикам, производным сульфонида или любому другому компоненту препарата, перечисленному в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в анамнезе (см. раздел 4.4);
- одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном (см. разделы 4.4 и 4.5);
- проведение экстракорпоральных процедур, в ходе которых возможен контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (диализ или гемофильтрация) (см. раздел 4.5);
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз в одной почке;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- кормление грудью (см. раздел 4.6);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин у пациентов, не находящихся на диализе) (см. раздел 4.2);
- клинически значимые электролитные нарушения, которые могут ухудшаться в ходе лечения препаратом Рамилонг Плюс (см. раздел 4.4);
- тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 4.2);
- печеночная энцефалопатия;
- одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые группы пациентов

Беременность

Следует избегать применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II во время беременности. У пациенток, планирующих беременность, следует заменить терапию ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II на альтернативное лечение артериальной гипертензии с соответствующим профилем безопасности для беременных женщин, за исключением случаев, когда продолжение приема ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II является обязательным. При диагностированной беременности лечение препаратами групп ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Пациенты с высоким риском артериальной гипотензии

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы подвергаются риску серьезного снижения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие ингибирования АПФ, особенно при первом совместном приеме препаратов группы ингибиторы АПФ и диуретиков или при увеличении начальной дозы. Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, требующая медицинского наблюдения (включая контроль артериального давления), может наблюдаться у следующих пациентов:

- пациенты с тяжелой артериальной гипертензией;
- пациенты с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью;
- пациенты с гемодинамическими нарушениями оттока или притока левого желудочка (например, стеноз аорты или митрального клапана);
- пациенты с односторонним стенозом почечной артерии со второй функционирующей почкой;
- пациенты с явным или скрытым дефицитом жидкости или солей (включая пациентов, принимающих диуретики);
- пациенты с циррозом печени и/или асцитом;
- пациенты, подвергающиеся обширному хирургическому вмешательству, или во время проведения анестезии препаратами, которые могут вызвать артериальную гипотензию.

Коррекция обезвоживания, гиповолемии или восполнение дефицита солей обычно рекомендуется до начала лечения (однако у больных с сердечной недостаточностью эти меры должны быть тщательно взвешены с учетом риска объемной перегрузки).

Пациенты с риском сердечной или церебральной ишемии в случае острой гипотензии
Начало терапии требует строгого врачебного контроля.

Первичный гиперальдостеронизм

Комбинация рамиприла и гидрохлортиазида не является предпочтительным методом лечения первичного гиперальдостеронизма. Если данная комбинация все же используется у пациента с первичным гиперальдостеронизмом, необходим тщательный контроль уровня калия в крови.

Пожилые пациенты

См. раздел 4.2.

Пациенты с заболеваниями печени

У пациентов с заболеваниями печени могут возникать нарушения электролитного баланса в результате лечения препаратом Рамилонг Плюс. Прием диуретиков, таких как гидрохлортиазид, может привести к печеночной энцефалопатии.

Хирургические вмешательства

Рекомендуется прекратить лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, по возможности за один день до предполагаемого хирургического вмешательства.

Контроль функции почек

Необходимо контролировать функцию почек до и во время лечения, а также необходимо проводить коррекцию дозы, в особенности в первые недели лечения. Пациенты с уже имеющимися нарушениями функции почек (см. раздел 4.2) нуждаются в особенно тщательном медицинском контроле. Существует риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, а также после

трансплантации почки или при реноваскулярной гипертензии, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии.

Нарушение функции почек

У пациентов с заболеваниями почек тиазидные диуретики могут вызывать внезапную уремию. Также у пациентов с нарушением функции почек могут наблюдаться кумулятивные эффекты действующих веществ. При прогрессировании поражения почек, о чем свидетельствует повышение уровня остаточного азота, необходимо рассмотреть возможность отмены терапии диуретиками (см. разделы 4.2 и 4.3).

Нарушения электролитного баланса

Как и у любого пациента, получающего терапию диуретиками, следует регулярно проводить определение уровня электролитов в сыворотке крови с соответствующими интервалами. Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут вызывать нарушения водного или электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Несмотря на то, что при применении тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемию, терапия рамиприлом может уменьшить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Риск гипокалиемии наиболее высок у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, у пациентов с недостаточным потреблением электролитов и у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами или АКТГ (см. раздел 4.5).

Первое количественное определение уровня калия в сыворотке крови следует проводить в течение первой недели после начала лечения. При обнаружении низкого уровня калия необходима коррекция. Может возникнуть дилуционная гипонатриемия. Изначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, поэтому пациентам крайне необходимо регулярно сдавать анализы. Особое внимание следует уделять пожилым пациентам и пациентам с циррозом печени: они должны сдавать анализы чаще. Было выяснено, что тиазиды увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомagneмией.

Мониторинг уровня электролитов: гиперкалиемию

У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, наблюдалась гиперкалиемию. Риск развития гиперкалиемии подвержены пациенты с почечной недостаточностью, пожилые пациенты (> 70 лет), пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, или пациенты, принимающие соли калия, калийсберегающие диуретики и другие препараты, повышающие содержание калия в сыворотке крови, а также пациенты с такими состояниями, как обезвоживание, острая сердечная декомпенсация или метаболический ацидоз. При необходимости одновременного приема вышеуказанных препаратов рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Мониторинг уровня электролитов: гипонатриемия

У некоторых пациентов, принимавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона с последующей гипонатриемией. Рекомендуется регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке крови у пожилых пациентов и у других пациентов с риском гипонатриемии.

Печеночная энцефалопатия

Электролитные нарушения, вызванные терапией диуретиками, включая гидрохлортиазид, могут привести к печеночной энцефалопатии у пациентов с заболеваниями печени. В случае диагностирования печеночной энцефалопатии лечение следует немедленно прекратить.

Гиперкальциемия

Гидрохлортиазид стимулирует реабсорбцию кальция в почках, что может вызвать гиперкальциемию. Это может помешать проверке функции паращитовидных желез.

Ангионевротический отек

Сообщалось о возникновении ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8). Риск возникновения ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с дыхательной недостаточностью или без нее) может быть повышен у пациентов при совместном приеме препаратов, которые могут вызывать ангионевротический отек поодиночке. К таким препаратам относятся, например, ингибиторы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих, например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или ингибиторы неприлизина (например, рацекадотрил). Также из-за повышенного риска ангионевротического отека противопоказана комбинация рамиприл и сакубитрил/валсартан (см. разделы 4.3 и 4.5).

При возникновении ангионевротического отека прием препарата Рамилонг Плюс следует немедленно прекратить. Необходимо немедленно начать неотложную медицинскую помощь. Пациент должен находиться под наблюдением врача в условиях стационара не менее 12-24 часов и быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

Сообщалось о случаях развития ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ (см. раздел 4.8). Эти пациенты испытывают боль в животе (с тошнотой, рвотой или без них). Симптомы ангионевротического отека исчезают после отмены ингибиторов АПФ.

Анафилактические реакции во время гипосенсибилизации

При приеме ингибиторов АПФ увеличиваются вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены. Необходимо рассмотреть возможность временного прекращения приема препарата Рамилонг Плюс перед проведением гипосенсибилизации.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлортиазида сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких в таком случае, как правило, развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлортиазида. Вначале симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение функции легких и гипотонию. При подозрении на ОРДС необходимо прекратить прием препарата Рамилонг Плюс и начать соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлортиазида.

Нейтропения/агранулоцитоз

Очень редко наблюдались случаи нейтропении/агранулоцитоза и угнетения костного мозга. Рекомендуется контролировать уровень лейкоцитов в крови для выявления возможной лейкопении. Необходимо проводить более частые осмотры в начале приема препарата, а также у пациентов с почечной недостаточностью, коллагенозом (например, системная красная волчанка или склеродермия) и при совместном приеме с другими препаратами, которые могут вызывать изменения показателей анализа крови (см. разделы 4.5 и 4.8).

Хориоидальный выпот, острая миопия и закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид и другие производные сульфонамида могут вызвать характерную реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Такие симптомы, как резкое

снижение остроты зрения или боль в глазах, обычно проявляются в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

При возникновении вышеуказанных симптомов следует немедленно прекратить прием гидрохлортиазида. Необходимо рассмотреть возможность своевременного медикаментозного или хирургического лечения, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы включают аллергию на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Этнические различия

Ингибиторы АПФ вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас.

Подобно другим ингибиторам АПФ, рамиприл может быть менее эффективен в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы. Это может быть связано с большей распространенностью артериальной гипертензии вследствие низкого уровня ренина у пациентов данной расы.

Спортсмены

Гидрохлортиазид может привести к положительному результату анализа при сдаче допинг-проб.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может снизить толерантность к глюкозе. Пациентам с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных противодиабетических препаратов.

Во время терапии тиазидами может проявляться латентный сахарный диабет.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов может быть связано с лечением тиазидами. У некоторых пациентов при лечении тиазидами может развиваться гиперурикемия или подагра.

Кашель

Сообщалось о кашле, развивающемся при приеме ингибиторов АПФ. Как правило, подобный кашель является непродуктивным, длительным и проходящим после прекращения терапии препаратом данной группы. Следует учитывать данное явление при дифференциальной диагностике кашля.

Прочее

У пациентов с аллергией или бронхиальной астмой в анамнезе могут развиваться реакции гиперчувствительности. Сообщалось о возможном обострении или развитии системной красной волчанки.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, подтверждающие, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек, включая острую почечную недостаточность (двойная блокада РААС). Поэтому не рекомендуется совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена (см. разделы 4.5 и 5.1). Если подобная терапия является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским наблюдением с контролем функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Не следует совместно назначать ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточная карцинома (БКК) и плоскоклеточная карцинома (ПСК) с увеличением кумулятивной дозы гидрохлортиазида. Фотосенсибилизирующая активность гидрохлортиазида может быть вероятным механизмом развития немеланомного рака кожи.

Пациенты, принимающие гидрохлортиазид, должны быть проинформированы о риске развития НМРК и необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новообразований. При обнаружении пациентом любых подозрительных новообразований следует немедленно обратиться к врачу.

Подозрительные изменения на коже следует обследовать в кратчайшие сроки, включая гистологическое исследование биопсийного материала. Для снижения риска онкологических заболеваний кожи пациентам рекомендуется предпринимать профилактические меры, такие как ограниченное воздействие солнечного света и ультрафиолетовых лучей, а в случае воздействия обеспечение надлежащей защиты кожных покровов.

Следует пересмотреть необходимость применения гидрохлортиазида у пациентов, ранее перенесших НМРК (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается более высокой частотой нежелательных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Противопоказанные комбинации

Одновременное применение ингибитора АПФ и сакубитрила/валсартана противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Прием рамиприла следует начинать только спустя 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Принимать сакубитрил/валсартан следует не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Рамилонг Плюс.

Экстракорпоральные методы лечения, при которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, в частности, диализ или гемофильтрация с использованием определенных высокопроницаемых мембран (например, полиакрилонитрильные мембраны), а также аферез липопротеинов низкой плотности с декстран сульфатом связаны с повышенным риском тяжелой анафилактической реакции (см. раздел 4.3). При необходимости проведения данных процедур следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или приема других антигипертензивных препаратов.

Комбинации, требующие мер предосторожности при применении

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (в том числе антагонисты ангиотензина II, триметоприм и его комбинация с сульфаметоксазолом в фиксированной дозе, такролимус, циклоспорин): может возникнуть гиперкалиемия, следовательно, необходимо тщательно контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Антигипертензивные препараты (например, диуретики) и другие препараты, снижающие артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): возможно увеличение риска снижения артериального давления (см. раздел 4.2, «Пациенты, принимающие диуретики»).

Сосудосуживающие симпатомиметики и другие вещества (адреналин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла: рекомендуется контроль артериального давления. Кроме того, сосудосуживающий эффект симпатомиметиков может быть снижен приемом гидрохлортиазида.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие препараты, которые могут повлиять на результаты анализа крови: повышенная вероятность изменения результатов анализа крови (см. раздел 4.4).

Препараты лития: ингибиторы АПФ могут снизить экскрецию лития, при этом токсический эффект лития может усиливаться. Необходим регулярный контроль уровня лития в сыворотке крови. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличить риск токсического действия лития, в том числе, уже повышенный при приеме ингибиторов АПФ. Следовательно, комбинация рамиприла и гидрохлортиазида с препаратами лития не рекомендуется.

Противодиабетические препараты, включая инсулин: могут возникнуть гипогликемические состояния. Гидрохлортиазид может ослабить действие противодиабетических препаратов. Это требует особенно тщательного контроля уровня глюкозы в крови на начальных этапах совместного приема препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота: следует ожидать снижения антигипертензивного эффекта препарата Рамилонг Плюс. Кроме того, одновременный прием ингибиторов АПФ и НПВП может увеличить риск почечной недостаточности и повышения уровня калия в сыворотке крови.

Пероральные антикоагулянты: эффект приема антикоагулянтов может быть ослаблен вследствие одновременного приема гидрохлортиазида.

Кортикостероиды, АКГГ, амфотерицин В, карбеноксолон, большие дозы препаратов корня солодки, слабительные (при длительном применении) и другие калиуретики или препараты, снижающие уровень калия в сыворотке крови: повышенный риск гипокалиемии.

Гликозиды наперстянки, препараты, удлиняющие интервал QT, и антиаритмические препараты: при нарушениях электролитного баланса (например, гипокалиемии, гипомagneмнии) может наблюдаться усиление проаритмического или ослабление антиаритмического действия.

Метилдопа: возможен гемолиз.

Колестирамин или другие ионообменные препараты, вводимые энтерально: снижение абсорбции гидрохлортиазида. Гидрохлортиазид следует принимать как минимум за час до или через четыре-шесть часов после приема этих препаратов.

Курареподобные препараты (миорелаксанты периферического действия): возможное продление и усиление миорелаксирующего эффекта.

Соли кальция и лекарственные препараты, повышающие концентрацию кальция в сыворотке крови: ожидается, что гидрохлортиазид повышает концентрацию кальция в сыворотке крови при совместном применении, поэтому необходим тщательный контроль уровня кальция в сыворотке крови.

Карбамазетин: риск гипонатриемии из-за аддитивного эффекта с гидрохлортиазидом.

Йодсодержащие контрастные препараты: в случае обезвоживания, вызванного диуретиками, включая гидрохлортиазид, существует повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при применении значительных доз йодсодержащих контрастных препаратов.

Пенициллин: гидрохлортиазид выводится через дистальные почечные каналы, тем самым снижая экскрецию пенициллина.

Хинин: гидрохлортиазид снижает выведение хинина.

Гепарин: возможно повышение концентрации калия в сыворотке крови.

Ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин: пациенты, одновременно применяющие ингибиторы mTOR или вилдаглиптин, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека. Следует соблюдать осторожность в начале применения данных препаратов (см. раздел 4.4).

Ингибиторы неприлизина: сообщалось о повышенном риске возникновения ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов неприлизина, таких как рацекадотрил (см. раздел 4.4).

Сакубитрил/валсартан: одновременный прием ингибиторов АПФ и сакубитрила/валсартана противопоказан, так как это увеличивает риск развития ангионевротического отека.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Рамиприл

Применение препарата Рамилонг Плюс не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4) и противопоказан во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел 4.3).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности после действия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются убедительными. Однако нельзя исключать некоторое повышение риска при продолжении приема ингибиторов АПФ.

Если терапия ингибиторами АПФ не считается крайне необходимой, пациенток, планирующих забеременеть, следует перевести на альтернативную антигипертензивную терапию с соответствующим профилем безопасности для беременных.

В случае выявления беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что прием ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров оказывает фетотоксическое действие (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации черепа) и неонатально-токсические эффекты (почечная недостаточность, гипотония, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае приема ингибиторов АПФ во время беременности в период второго триместра рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и черепа.

Новорожденные, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться для своевременного выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид при длительном применении в течение третьего триместра беременности может вызвать фетоплацентарную ишемию, а также риск задержки развития. Более того, сообщалось о редких случаях гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных при воздействии на них препарата в последние недели беременности. Гидрохлортиазид может вызывать снижение объема плазмы, а также маточно-плацентарного кровотока.

Грудное вскармливание

Раимлонг Плюс противопоказан во время грудного вскармливания. Рамиприл и гидрохлортиазид выделяются в грудное молоко в таких количествах, что возможно проявление их эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, если кормящая женщина применяет рамиприл и гидрохлортиазид в терапевтических дозах.

Рамиприл

При однократном приеме рамиприл создает в грудном молоке концентрации ниже порога определения, однако возможный результат многократного приема неизвестен. Поэтому в период грудного вскармливания рекомендуется использовать другие препараты с более изученным профилем безопасности, особенно во время кормления грудью новорожденных или недоношенных детей.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид выделяется в грудное молоко. Прием тиазидов связан со снижением или подавлением лактации у кормящих матерей. Возможно развитие гиперчувствительности, гипокалиемии и ядерной желтухи к препаратам группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в частности, к производным сульфонида. Ввиду возможности серьезных нежелательных реакций у грудных детей, обусловленных каждым из действующих веществ, врачу следует принять решение о целесообразности прекращения грудного вскармливания или прекращения применения гидрохлортиазида у кормящих матерей с учетом значимости терапии для данной группы пациентов.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции (например, головокружение), в особенности возникающие в начале приема препарата, могут нарушать способность пациента концентрироваться и реагировать, а значит могут представлять риск в обстоятельствах, когда данные способности особенно важны (например, при управлении автомобилем или другой техникой). Не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с

механизмами в течение нескольких часов после введения первой дозы или повышения последующих доз.

4.8 Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Профиль безопасности препарата Рамилонг Плюс включает нежелательные реакции, возникающие в связи с гипотонией и/или недостатком жидкости из-за повышенного диуреза. Рамиприл может вызывать стойкий сухой кашель, в то время как гидрохлортиазид может негативно влиять на метаболизм глюкозы, липидов и мочевой кислоты. Два действующих вещества оказывают противоположное влияние на концентрацию калия в плазме крови. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек или анафилактические реакции, нарушение функции почек или печени, панкреатит, тяжелые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности внутри каждого частотного класса.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы: частота неизвестна – немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – снижение числа лейкоцитов, снижение числа эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, гемолитическая анемия, снижение числа тромбоцитов; частота неизвестна – угнетение костного мозга, нейтропения, в том числе агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия, сгущение крови на фоне гиповолемии.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактические или анафилactoидные реакции на рамиприл или анафилактические реакции на гидрохлортиазид, повышение антинуклеарного фактора.

Эндокринные нарушения: частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ).

Нарушения метаболизма и питания: часто – неадекватно контролируемый сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня сахара в крови, повышенный уровень мочевой кислоты, обострение подагры, повышение холестерина и/или уровня триглицеридов в крови из-за действия гидрохлортиазида; нечасто – анорексия, снижение аппетита, снижение концентрации калия в крови, жажда по причине действия гидрохлортиазида; очень редко – повышение концентрации калия в сыворотке крови за счет влияния рамиприла; частота неизвестна – снижение концентрации натрия в крови, глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, обезвоживание по причине действия гидрохлортиазида.

Психические нарушения: нечасто – подавленное настроение, апатия, беспокойство, нервозность, проблемы со сном, в том числе сонливость; частота неизвестна – спутанность сознания, беспокойство, нарушение внимания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – головокружение, парестезии, тремор, нарушение равновесия, жжение, дисгевзия, агевзия; частота неизвестна – церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, психомоторные нарушения, нарушения восприятия вкуса и запаха.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения, например, помутнение зрения, конъюнктивит; частота неизвестна – ксантопсия, снижение слезоотделения

вследствие гидрохлортиазида, хориоидальный выпот, вторичная острая закрытоугольная глаукома и/или острая миопия, индуцированная гидрохлортиазидом.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – тиннитус; частота неизвестна – нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – ишемия миокарда, включая стенокардию, тахикардию, аритмию, учащенное сердцебиение, периферический отек; частота неизвестна – инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, приливы крови; частота неизвестна – тромбоз, связанный с тяжелым недостатком жидкости, стеноз сосудов, гипоперфузия, синдром Рейно, васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – сухой раздражающий кашель, бронхит; нечасто – синусит, одышка, отек слизистой оболочки носа; очень редко – острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4); частота неизвестна – бронхоспазм, в том числе, обострение бронхиальной астмы, аллергический альвеолит, некардиогенный отек легких, вызванный действием гидрохлортиазида.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – воспаление желудочно-кишечного тракта, расстройства пищеварения, боли в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запор, гингивит, вызванный действием гидрохлортиазида; очень редко – рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, боли в верхней части живота, сухость во рту; частота неизвестна – панкреатит (сообщалось о случаях летального исхода при приеме ингибиторов АПФ в исключительных случаях), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкой кишки, сиалоаденит, вызванный действием гидрохлортиазида.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях со смертельным исходом), повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина, калькулезный холецистит, вызванный действием гидрохлортиазида; частота неизвестна – острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, повреждение клеток печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек (в исключительных случаях обструкция дыхательных путей из-за ангионевротического отека может привести к летальному исходу), псориазоформный дерматит, гипергидроз, экзантема, в частности, макулопапулезная сыпь, зуд, алопеция; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пузырчатка, обострение псориаза, эксфолиативный дерматит, светочувствительность, онихолизис, пузырчатая или лихеноидная экзантема или энантема, крапивница, системная красная волчанка, вызванная действием гидрохлортиазида.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – миалгия; частота неизвестна – артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечная ригидность, вызванная действием гидрохлортиазида.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность, включая острую почечную недостаточность, повышенный диурез, повышение уровня мочевины в сыворотке крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови; частота неизвестна – ухудшение ранее существовавшей интерстициальной протеинурии, нефрит, вызванный действием гидрохлортиазида.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – временная эректильная дисфункция; частота неизвестна – снижение либидо, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – чувство усталости, астения; нечасто – боль в груди, лихорадка.

* Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований между гидрохлортиазидом и НМРК была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь (см. разделы 4.4 и 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки ингибиторов АПФ включают чрезмерное расширение периферических сосудов (с выраженной гипотензией, шоком), брадикардию, электролитные нарушения, почечную недостаточность, нарушения сердечного ритма, потеря сознания, включая кому, церебральные судороги, парезы и паралитическую непроходимость кишечника. У предрасположенных пациентов (например, при гиперплазии предстательной железы) передозировка гидрохлортиазидом может вызвать острую задержку мочи.

Терапевтические меры

Пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Терапия носит симптоматический и поддерживающий характер. Терапевтические меры включают первичную детоксикацию (промывание желудка, введение адсорбента) и меры по восстановлению гемодинамического баланса, такие как введение альфа-1-адренергических агонистов или ангиотензина II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из общего кровотока при гемодиализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Сердечно-сосудистая система. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в комбинации с другими средствами. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Код АТХ: C09BA05.

Механизм действия

Рамиприл

Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприла, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу-I (также известный как ангиотензинпревращающий фермент или кининаза-II). Этот фермент катализирует в плазме и тканях превращение ангиотензина-I в вещество, обладающее сосудосуживающим действием, ангиотензин-II, и расщепление брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием. Снижение образования ангиотензина-II и ингибирование деградации брадикинина приводят к расширению сосудов.

Поскольку ангиотензин-II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат вызывает снижение секреции альдостерона.

Среднестатистические темнокожие пациенты с гипертонической болезнью (афро-латиноамериканцы), обладая низкой активностью ренина, реже реагировали на монотерапию ингибиторами АПФ, чем представители других рас.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид относится к группе тиазидных диуретиков. Антигипертензивный механизм действия тиазидных диуретиков до конца не изучен. Они ингибируют реабсорбцию натрия и хлора в дистальных канальцах. Повышенная почечная экскреция этих ионов усиливается (из-за осмотического связывания воды), сопровождаясь увеличением объема мочи. Выведение калия и магния также увеличивается, в то время как выведение мочевой кислоты, напротив, уменьшается. Возможный механизм действия гидрохлортиазида, связанный с снижением артериального давления включает изменение баланса натрия, уменьшение объема внеклеточной жидкости и плазменного объема, изменение сопротивления почечных сосудов, а также снижение реакции на норадреналин и ангиотензин-II.

Фармакодинамика

Рамиприл

Прием рамиприла вызывает заметное снижение периферического артериального сопротивления. Как правило, значительных изменений в почечном плазменном потоке и скорости клубочковой фильтрации не происходит. Прием рамиприла приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя у пациентов с гипертензией без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивное действие проявляется примерно через 1-2 часа после приема внутрь однократной дозы. Максимальный эффект обычно достигается через 3-6 часов после перорального приема однократной дозы. Антигипертензивное действие однократной дозы, как правило, длится 24 часа.

Максимальный антигипертензивный эффект при длительном лечении рамиприлом обычно достигается через 3-4 недели. Доказано, что антигипертензивный эффект постоянен при длительной терапии в течение 2 лет.

Резкое прекращение приема рамиприла не приводит к быстрому чрезмерному повышению артериального давления.

Гидрохлортиазид

При применении гидрохлортиазида диурез начинается в течение 2 часов и длится приблизительно 6-12 часов, при этом максимальный эффект достигается через 4 часа.

Начало антигипертензивного действия наступает через 3-4 дня и может длиться до 1 недели после прекращения терапии.

Антигипертензивный эффект сопровождается небольшим увеличением фильтрационной фракции, почечно-сосудистой резистентности и активацией ренина в плазме крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Одновременный прием рамиприла и гидрохлортиазида

В ходе клинических испытаний комбинация привела к дальнейшему значительному снижению артериального давления по сравнению с введением каждого из этих данных препаратов по отдельности. Предположительно из-за блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, одновременный прием рамиприла и гидрохлортиазида приводит к обратимой потере калия, связанной с этим классом диуретиков. Комбинация ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком оказывает синергетический эффект и уменьшает риск гипокалиемии, спровоцированной самостоятельным применением диуретиков.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramiprii Global Endpoint Trial – Текущее глобальное испытание конечных точек телмисартана, отдельно и в сочетании с рамиприлом) и VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes" – Клиническое исследование, связанное с развитием нефропатии при диабете, проведенное

Министерством по делам ветеранов США) изучали использование комбинации ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина-II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, а также сахарным диабетом 2 типа, с доказательствами повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D было проведено у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не продемонстрировали значительного положительного влияния на последствия, связанные с почечными и/или сердечно-сосудистыми нарушениями и смертностью, однако наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая фармакодинамические свойства изучаемых препаратов, данные результаты также могут быть интерпретированы по отношению к другим ингибиторам АПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина-II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не должны одновременно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and renal Disease Endpoints" - клиническое исследование, проведенное с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных заболеваний в качестве конечных точек) изучало пользу введения алискирена в стандартную терапию ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина-II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или и тем, и другим. Исследование было преждевременно прекращено из-за повышенного риска неблагоприятных последствий. Смерть в результате сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт чаще встречались в группе алискирена, чем в группа плацебо. Нежелательные реакции, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотония и дисфункция почек), а также серьезные нежелательные реакции чаще наблюдались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо.

Немеланомный рак кожи

На основании данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы, в контрольной группе из 1430833 и 172462 случаев, соответственно. Применение высоких доз гидрохлортиазида (суммарная доза ≥ 50000 мг) характеризовалось следующим скорректированным отношением шансов 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. При базальноклеточной карциноме и плоскоклеточной карциноме наблюдалась выраженная кумулятивная зависимость доза-эффект. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы (плоскоклеточной карциномой) и воздействием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы соответствовали 63067 случаям в контрольной группе. (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Кумулятивная зависимость доза-эффект была продемонстрирована посредством скорректированного отношения шансов, которое составляло 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6). Показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз гидрохлортиазида (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении наиболее высоких кумулятивных доз препарата (~ 100000 мг) (см. раздел 4.4).

5.2 Фармакокинетические свойства

Рамиприл

Абсорбция

Рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта после перорального введения; максимальные концентрации в плазме достигаются через час после приема внутрь. Принимая во внимание восстановление в моче, степень всасывания составляет не

менее 56% и не оказывает существенного влияния на присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность рамиприлата, активного метаболита рамиприла, после перорального приема 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет 45%. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается через 2-4 часа после перорального приема рамиприла. Максимальные равновесные концентрации рамиприлата в плазме крови после ежедневного однократного приема обычных доз рамиприла достигаются примерно на четвертый день лечения.

Распределение

Связывание рамиприла с белками плазмы крови составляет около 73%, а связывание рамиприлата – около 56%.

Биотрансформация

Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата, а также сложного эфира дикетопиперазина, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

Элиминация

Выведение метаболитов происходит преимущественно почками. Концентрации рамиприлата в плазме крови снижаются полифазно. Из-за сильного насыщающего связывания с АПФ и медленного отщепления от фермента рамиприлат демонстрирует длительную конечную фазу элиминации при очень низких концентрациях в плазме. Эффективный период полувыведения рамиприлата после повторного приема 5-10 мг рамиприла 1 раз в сутки составляет от 13-17 часов и более при приеме более низких доз (1,25 мг – 2,5 мг). Это различие обусловлено насыщением связывающей способности фермента с рамиприлатом. После перорального приема однократной дозы рамиприла, ни рамиприл, ни его метаболиты не были обнаружены в грудном молоке. Однако эффект после многократного применения неизвестен.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечная экскреция рамиприлата снижается у пациентов с нарушением функции почек. Почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к увеличению концентрации рамиприлата в плазме, которая медленнее снижается по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функций печени преобразование рамиприла в рамиприлат замедляется из-за снижения активности печеночных эстераз. У этих пациентов наблюдается повышенный уровень рамиприла в сыворотке крови. Тем не менее, максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови у пациентов с нарушением функций печени идентична таковой у пациентов со здоровой печенью (см. раздел 4.2).

Гидрохлортиазид

Абсорбция

Около 70% гидрохлортиазида всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь. Пик концентрации гидрохлортиазида в плазме крови достигается в интервале 1,5-5 часов.

Распределение

Связывание гидрохлортиазида с белками плазмы крови составляет 40 %.

Биотрансформация

Гидрохлортиазид подвергается незначительному метаболизму печени.

Элиминация

Гидрохлортиазид выводится почти полностью (> 95%) в неизменном виде через почки; 50-70% однократной пероральной дозы выводятся в течение 24 часов. Период полувыведения составляет от 5 до 6 часов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная экскреция гидрохлортиазида снижена у пациентов с нарушением функции почек, и почечный клиренс гидрохлортиазида пропорционально связан с клиренсом креатинина. Это приводит к увеличению концентрации гидрохлортиазида в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек (см. раздел 4.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлортиазида значительно не меняется. Фармакокинетика гидрохлортиазида не изучалась у пациентов с сердечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Рамиприл и гидрохлортиазид

Совместный прием рамиприла и гидрохлортиазида не влияет на биодоступность отдельных компонентов. Комбинированный препарат может считаться биоэквивалентным лекарственным препаратам, содержащим действующие вещества по отдельности.

5.3 Данные доклинической безопасности

У крыс и мышей комбинация рамиприла и гидрохлортиазида до 10000 мг/кг массы тела не продемонстрировала острой токсичности. Исследования токсичности повторных доз на крысах и обезьянах выявили исключительно нарушения электролитного баланса.

Исследования мутагенности и канцерогенности этой комбинации не проводились, поскольку в исследованиях с использованием отдельных компонентов рисков выявлено не было.

Репродуктивные исследования на крысах и кроликах показали, что комбинация рамиприла и гидрохлортиазида несколько более токсична по сравнению с самостоятельными компонентами, однако тератогенный эффект комбинации не был продемонстрирован ни в одном исследовании.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Рамилонг Плюс, 10 мг/25 мг, таблетки

Вспомогательные вещества:

натрия крахмалгликолят (тип А),
гипромеллоза (2910),
лактоза моногидрат,
железа оксид красный (Е 172),
натрия стеарила фумарат,
целлюлоза микрокристаллическая.

Рамилонг Плюс, 10 мг/12,5 мг, таблетки

Вспомогательные вещества:

натрия крахмалгликолят (тип А),
гипромеллоза (2910),
лактоза моногидрат,
натрия стеарила фумарат,
целлюлоза микрокристаллическая.

Рамилонг Плюс, 5 мг/25 мг, таблетки

Вспомогательные вещества:

натрия крахмалгликолят (тип А),
гипромеллоза (2910),
лактоза моногидрат,
железа оксид желтый (Е 172),
натрия стеарила фумарат,

целлюлоза микрокристаллическая.

Рамилонг Плюс, 2,5 мг/12,5 мг, таблетки

Вспомогательные вещества:

натрия крахмалгликолят (тип А),
гипромеллоза (2910),
лактоза моногидрат,
железа оксид желтый (Е 172),
натрия стеарила фумарат,
целлюлоза микрокристаллическая.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 10/25 мг: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Дозировки 10/12,5 мг, 5/25 мг, 2,5/12,5 мг: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Остатки лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а, к.301.

Тел./факс: (01774)-53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by.

Претензии потребителей направлять по адресу:

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а, к. 301.

Тел./факс: (01774)-53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by.

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рамилонг Плюс доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.rceth.by>.