

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Полпрам® 5 мг+5 мг капсулы
 Полпрам® 5 мг+10 мг капсулы
 Полпрам® 10 мг+5 мг капсулы
 Полпрам® 10 мг+10 мг капсулы

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ****Качественный состав**

Рамиприл + Амлодипин

Количественный состав

1 капсула 5 мг+5 мг содержит 5 мг рамиприла и 5 мг амлодипина (в форме безилата).
 1 капсула 5 мг+10 мг содержит 5 мг рамиприла и 10 мг амлодипина (в форме безилата).
 1 капсула 10 мг+5 мг содержит 10 мг рамиприла и 5 мг амлодипина (в форме безилата).
 1 капсула 10 мг+10 мг содержит 10 мг рамиприла и 10 мг амлодипина (в форме безилата).
 Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Полпрам 5 мг+5 мг: капсулы твердые желатиновые, светло-голубого цвета; размер капсул - №3

Полпрам 5 мг+10 мг: капсулы твердые желатиновые, корпус капсулы белого цвета, крышка капсулы голубого цвета; размер капсул - №1

Полпрам 10 мг+5 мг: капсулы твердые желатиновые, белого цвета; размер капсул - №1

Полпрам 10 мг+10 мг: капсулы твердые желатиновые, голубого цвета; размер капсул - №1

Содержимое капсул: порошок или неплотные агломераты белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Полпрам показан к применению у взрослых.

Полпрам показан для лечения пациентов с артериальной гипертензией, которая эффективно контролируется путем одновременного приема отдельных препаратов в отдельных таблетках в дозировках, эквивалентных таковым в комбинированном препарате.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования***Взрослые*

Рекомендованная суточная доза - одна капсула данной дозировки.

Комбинация фиксированных доз не подходит для начальной терапии.

При необходимости коррекции дозы возможно изменение дозы Полпрама. Титрование компонентов следует проводить отдельно, в зависимости от состояния пациента и показателей целевого артериального давления.

Максимальная суточная доза Полпрама составляет 1 капсулу в дозировке 10 мг+10 мг.

Пациенты, принимающие диуретики

Данной группе пациентов препарат следует назначать с осторожностью вследствие возможного снижения у них объема циркулирующей крови и/или концентрации солей. Необходимо осуществлять мониторинг функции почек и уровня калия в сыворотке (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Особые категории пациентов



Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени лечение рамиприлом необходимо начинать под тщательным медицинским контролем при максимальной суточной дозе 2,5 мг рамиприла.

Полпрам рекомендован только пациентам, которые в результате титрования рамиприла были переведены на оптимальную поддерживающую дозу рамиприла, равную 5 мг.

В условиях нарушения функции печени элиминация амлодипина может быть замедлена. Точные рекомендации относительно дозирования амлодипина не установлены, следовательно пациентам данной группы препарат следует назначать с особой осторожностью (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Для подбора оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с нарушением функции почек следует произвести индивидуальное титрование доз рамиприла и амлодипина по отдельности (для получения более подробной информации см. *Общую характеристику монокомпонентных медицинских препаратов*). Полпрам рекомендован только пациентам, которые в результате титрования рамиприла были переведены на оптимальную поддерживающую дозу рамиприла, равную 5 мг.

Ежедневную дозу рамиприла для пациентов с нарушением функции почек следует рассчитывать исходя из значений клиренса креатинина:

- при клиренсе креатинина ≥ 60 мл/мин необходимости в корректировке начальной дозы нет (2,5 мг/день); максимальная суточная доза – 10 мг;
- если значения клиренса креатинина находится в диапазоне 30-60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2,5 мг/день); максимальная суточная доза – 5 мг;
- если значения клиренса креатинина находятся в диапазоне 10-30 мл/мин, начальная доза составляет 1,25 мг/день; максимальная суточная доза составляет 5 мг;
- применение у пациентов с гипертензией, находящихся на гемодиализе: рамиприл слабо удаляется путем диализа; начальная доза составляет 1,25 мг/день, максимальная суточная доза составляет 5 мг; лекарственное средство следует принимать спустя несколько часов после гемодиализа.

Амлодипин не удаляется путем диализа. Таким образом, у пациентов, находящихся на диализе, использовать данный препарат следует с осторожностью (см. раздел 4.4). Нет необходимости в коррекции дозы амлодипина у пациентов с нарушением функции почек.

В ходе лечения Полпрамом необходимо осуществлять мониторинг функции почек и уровня калия в сыворотке. В случае ухудшения функции почек введение Полпрама следует прекратить, а компоненты данного препарата следует назначить в адекватно скорректированных дозах.

Пациенты пожилого возраста

Для данной группы пациентов следует использовать более низкие начальные дозы; последующее титрование доз должно быть более постепенным вследствие более высокой вероятности возникновения нежелательных эффектов. У пациентов старческого возраста и ослабленных пациентов применение Полпрама не рекомендовано.

При лечении пациентов пожилого возраста допустимо применение обычного режима дозирования амлодипина, однако титрование доз рекомендовано проводить с осторожностью (см. раздел 5.2).

Дети

Имеющиеся в настоящее время данные о рамиприле и амлодипине описаны в разделах 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, однако каких-либо специфических рекомендаций относительно дозирования дать невозможно. Применение Полпрама у детей в возрасте до 18 лет не рекомендовано.

Способ применения

Полпрам предназначен для приема внутрь.

Полпрам нужно принимать один раз в день независимо от приема пищи в одно и то же время суток. Капсулы не следует жевать или дробить.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

4.3 Противопоказания

Противопоказания, связанные с Полпрамом:

- Гиперчувствительность к действующим веществам, дигидропиридинам, ингибиторам АПФ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Противопоказания, связанные с рамиприлом:

- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ или АРА-II)
- Экстракорпоральные виды лечения, обуславливающие контакт/взаимодействие крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5)
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной функционирующей почки
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)
- Рамиприл не следует использовать для лечения пациентов с гипотензией или гемодинамически нестабильными состояниями
- Одновременное применение препарата Полпрам с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью ($СКФ < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) (см. разделы 4.5 и 5.1)
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией
- Совместный прием с сакубитрилом с валсартаном. Не начинать лечения рамиприлом ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил с валсартаном (см. разделы 4.4 и 4.5).

Противопоказания, связанные с амлодипином:

- Тяжелая гипотензия
- Шок (включая кардиогенный шок)
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелая степень стеноза аорты)
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Состояния, связанные с применением рамиприла:

Особые категории пациентов

- *Беременные:*

Во время беременности не следует начинать применение таких ингибиторов АПФ, как рамиприл. За исключением случаев, когда лечение ингибиторами АПФ считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства, обладающие установленным профилем безопасности при использовании во время беременности. В случае подтверждения факта беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, следует начать альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

- Пациенты с особым риском гипотензии

- Пациенты с сильно активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой

Пациенты с сильно активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой подвержены риску острого выраженного падения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие ингибирования АПФ, особенно если ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик применяется впервые либо в случае первого повышения доз данных препаратов.

Значительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при которой необходимо осуществлять тщательный медицинский контроль, включая мониторинг артериального давления, следует ожидать, например, у следующих групп пациентов:

- у пациентов с тяжелой гипертензией
- у пациентов с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью
- у пациентов с наличием гемодинамически значимого препятствия притоку или оттоку крови в левый желудочек (например, аортальный или митральный стеноз)
- у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки
- у пациентов со снижением объема циркулирующей жидкости или концентрации солей или имеющих риск возникновения данных состояний (включая пациентов, принимающих диуретики)
- у пациентов с циррозом печени и/или асцитом
- у пациентов во время обширного хирургического вмешательства или во время анестезии препаратами, провоцирующими гипотензию.

В целом перед началом лечения рекомендуется восполнение жидкости, концентрации солей или коррекция гиповолемии (однако у пациентов с сердечной недостаточностью следует тщательно взвешивать риски объемной перегрузки при применении перечисленных мер).

- Транзиторная или постоянная сердечная недостаточность после ИМ
- Пациенты, подверженные риску сердечной или церебральной ишемии в случае развития острой гипотензии

Начальную фазу лечения необходимо проводить под тщательным контролем медицинского персонала.

- Пациенты пожилого возраста

См. раздел 4.2.

Хирургическое вмешательство

За один день до хирургического вмешательства рекомендуется по возможности прекратить лечение ингибиторами ангиотензин-превращающих ферментов, такими как рамиприл.

Мониторинг функции почек

Функцию почек следует оценивать до и во время лечения, а также в процессе коррекции дозы, особенно на начальных неделях лечения. У пациентов с почечной недостаточностью необходимо проводить особо тщательный мониторинг (см. раздел 4.2). Существует риск возникновения почечной недостаточности, особенно у

пациентов с застойной сердечной недостаточностью или у пациентов с почечным трансплантатом.

Ангioneвротический отек

Имеются сообщения о случаях развития ангионевротического отека у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ (см. раздел 4.8).

В случае развития ангионевротического отека лечение рамиприлом необходимо прекратить.

Следует незамедлительно провести неотложное лечение. Пациент должен находиться под наблюдением крайней мере в течение 12-24 часов; выписывать пациента следует после полного исчезновения симптомов.

Имеются сообщения о случаях развития ангионевротического отека кишечника у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ (см. раздел 4.8). У пациентов с данным состоянием наблюдались боли в животе (с наличием/отсутствием тошноты или рвоты).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано, так как повышается риск развития ангионевротического отека. Сакубитрил/валсартан нельзя применять раньше, чем через 36 часов после приёма последней дозы рамиприла. Лечение рамиприлом не следует начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ и рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) или вилдаглиптина может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушениями дыхания или без него) (смотри раздел 4.5). Если пациент принимает какой-то ингибитор АПФ, следует проявлять осторожность в начале лечения рацекадотрилом, ингибиторами АПФ (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Во время лечения ингибиторами АПФ повышается вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены. Перед десенсибилизацией следует рассмотреть возможность временного прекращения приема рамиприла.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ, включая рамиприл, наблюдалась гиперкалиемия. К пациентам, подверженным повышенному риску развития гиперкалиемии, относятся пациенты с почечной недостаточностью, люди старше 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом или пациенты, принимающие соли калия, калийсберегающие диуретики или другие вещества, повышающие концентрацию калия в сыворотке крови, пациенты, принимающие другие действующие вещества, способствующие повышению концентрации калия в сыворотке крови (например, котримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), а также пациенты с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация и метаболический ацидоз. В случае необходимости совместного применения перечисленных выше препаратов, рекомендовано проводить регулярный мониторинг концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, а также тромбоцитопения и анемия, наблюдались редко; также сообщалось о случаях угнетения функций костного мозга. Для обнаружения возможной лейкопении рекомендовано наблюдение за количеством лейкоцитов. Более частый мониторинг рекомендован в начальной фазе лечения, а также у пациентов с

нарушением функции почек, сопутствующими заболеваниями соединительной ткани (например, красная волчанка или склеродермия) и пациентов, получающих другие медицинские препараты, способные вызывать изменения картины крови (см. разделы 4.5 и 4.8).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Этнические особенности

Применение ингибиторов АПФ чаще вызывает ангионевротический отек у пациентов негроидной расы в сравнении с пациентами других рас.

Применение рамиприла, как и других ингибиторов АПФ, возможно, менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас, что, возможно, связано с более высоким распространением гипертензии на фоне низких уровней ренина в популяции гипертоников негроидной расы.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Характерными признаками кашля данной этиологии являются непродуктивность, стойкость и исчезновение после прекращения лечения. Кашель, индуцированный приемом ингибиторов АПФ, следует рассматривать в качестве элемента дифференциальной диагностики кашля.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Показано, что сочетанное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада считается абсолютно необходимой, её следует проводить только под наблюдением специалиста, а у пациента следует проводить частую и тщательную оценку состояния почечной функции, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II не следует сочетанно применять у пациентов с диабетической нефропатией.

Состояния, связанные с применением амлодипина:

Гипертонический криз

Безопасность и эффективность амлодипина у пациентов с гипертоническим кризом не изучались.

Сердечная недостаточность

В целом у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, блокаторы кальциевых каналов следует применять с осторожностью, так как применение данной группы препаратов может быть сопряжено с повышением риска будущих сердечно-сосудистых явлений и смертности. Долгосрочное плацебо-контролируемое исследование пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV функциональные классы по NYHA) показало более высокую частоту возникновения отека легких в группе пациентов, получавших амлодипин, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо (см. раздел 5.1).

Применение у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени увеличен период полувыведения амлодипина, а также повышены значения AUC; рекомендации относительно дозировок не установлены. Таким образом, терапию амлодипином следует с осторожностью начинать с самых низких значений диапазона клинических доз как в начале лечения, так и при повышении дозировки. При лечении пациентов с нарушением функции печени может потребоваться медленное титрование доз и тщательный мониторинг.

Применение у пациентов пожилого возраста

Следует соблюдать осторожность при повышении дозировок у пациентов пожилого возраста (см. разделы 4.2 и 5.2).

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

У данной группы пациентов допустимо применять амлодипин в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью нарушения почечной функции. Амлодипин не удаляется путем диализа.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Ближний в. обшчннх дозах
Республики Беларусь

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только на взрослых.

Рамиприл

Противопоказанные комбинации

Вследствие высокого риска тяжелых анафилактических реакций противопоказано применять экстракорпоральные виды лечения, обуславливающие контакт/взаимодействие крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или высокопоточная гемофильтрация с использованием высокопроницаемых мембран (например, мембраны из полиакрилонитрила), а также аферез липопротеинов низкой плотности с использованием сульфата декстрана (см. раздел 4.3). Если пациенту требуются перечисленные виды лечения, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны либо другого класса антигипертензивного средства.

Согласно данным клинических исследований, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путём комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена по сравнению с применением одного препарата, действующего на РААС, сопряжена с большей частотой встречаемости нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая острую почечную недостаточность) (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Совместный прием ингибиторов АПФ с препаратом сакубитрил/валсартан противопоказан ввиду высокого риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Комбинации, требующие соблюдения особой осторожности

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики или другие действующие вещества, повышающие содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин): Вследствие возможного возникновения гиперкалиемии требуется тщательный мониторинг концентрации калия в сыворотке крови.

Антигипертензивные препараты (например, диуретики) и другие вещества, способные снизить артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, одновременное употребление чрезмерного количества алкоголя, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): Следует предполагать повышение риска гипотензии (см. раздел 4.2 для получения информации о диуретиках).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, дофамин, адреналин), способные снизить антигипертензивный эффект рамиприла: Рекомендуется контроль артериального давления.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид и другие вещества, способные изменять количество клеток крови: Повышенная вероятность реакций со стороны крови (см. раздел 4.4).

Соли лития: Ингибиторы АПФ способны снижать экскрецию лития, в результате чего токсичность лития может возрасти. Следует контролировать концентрацию лития в сыворотке.



Антидиабетические препараты, включая инсулин: Возможно возникновение гипогликемических реакций. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота: Вероятно снижение антигипертензивного эффекта рамиприла. Кроме того, сочетанное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к повышению риска ухудшения почечной функции и повышения уровня калия в сыворотке.

Триметоприм в отдельной лекарственной форме и в комбинации фиксированных доз с сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол): У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и триметоприм, а также эти препараты в комбинации фиксированных доз триметоприма с сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол), гиперкалиемия наблюдалась более часто (см. раздел 4.4).

Ингибиторы mTOR, рацекадоприл, вилдаглиптин

Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ совместно с рацекардолом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином, могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Амлодипин

Влияние других лекарственных препаратов на амлодипин

Ингибиторы СYP3A4: Сочетанное применение амлодипина с сильным или умеренным ингибитором СYP3A4 (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые препараты, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному повышению экспозиции амлодипина. У пациентов пожилого возраста клинические проявления данных ФК вариаций могут быть более выраженными. Таким образом, может потребоваться клинический мониторинг и коррекция дозы.

Кларитромицин является ингибитором СYP3A4. У пациентов, получающих кларитромицин с амлодипином, существует повышенный риск гипотензии. При сочетанном применении амлодипина и кларитромицина рекомендовано тщательное наблюдение.

Индукторы СYP3A4: Данные относительно воздействия индукторов СYP3A4 на амлодипин отсутствуют. Одновременное применение индукторов СYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя продырявленного) может снизить концентрацию амлодипина в плазме. Амлодипин в сочетании с индукторами СYP3A4 следует использовать с осторожностью.

Прием амлодипина с грейпфрутами или грейпфрутовым соком не рекомендован вследствие возможного повышения биодоступности препарата у некоторых пациентов, в результате чего усиливается эффект снижения давления.

Дантролен (инфузия): У животных с гиперкалиемией наблюдается фибрилляция желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистый коллапс после применения верапамила и внутривенного введения дантролена. В связи с риском гиперкалиемии рекомендуется избегать сочетанного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии и при лечении данного состояния.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Эффект снижения давления амлодипина суммируется с аналогичными эффектами других антигипертензивных препаратов.

Такролимус: Существует риск повышенного содержания такролимуса в крови при совместном применении с амлодипином. Во избежание токсичности такролимуса у пациентов, принимающих данный препарат, требуется производить мониторинг содержания такролимуса в крови, а также корректировать дозу при необходимости.

Циклоспорин: Исследований межлекарственных взаимодействий циклоспорина и амлодипина у здоровых волонтеров или других популяций пациентов не проводилось, за исключением пациентов с почечным трансплантатом, у которых наблюдалась различная степень повышения остаточной (минимальной) концентрации (в среднем 0-40%) циклоспорина. У пациентов с почечным трансплантатом, получающих амлодипин, целесообразно производить мониторинг содержания циклоспорина в крови и снижение доз циклоспорина при необходимости.

Симвастатин: По сравнению с монотерапией симвастатином совместное применение нескольких доз амлодипина по 10 мг и 80 мг симвастатина привело к повышению экспозиции симвастатина на 77%.

Пациентам, принимающим амлодипин, ежедневную дозу симвастатина следует снизить до 20 мг.

В ходе исследований лекарственного взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

4.6 Фертильность, беременность и лактацияБеременность*Рамиприл*

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Во втором и третьем триместрах беременности применение ингибиторов АПФ противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности после применения ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не позволяют прийти к однозначным выводам; однако не исключено незначительное повышение риска. За исключением случаев, когда лечение ингибиторами АПФ считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства, обладающие установленным профилем безопасности при использовании во время беременности. В случае подтверждения факта беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, следует начать альтернативное лечение.

Известно, что лечение ингибиторами АПФ во время второго и третьего триместров беременности вызывает развитие фетотоксичности у человека (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения лицевого скелета) и токсичности новорождённых (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). (См. также раздел 5.3). Если применение ингибиторов АПФ начинается во время второго триместра беременности, рекомендуется проведение ультразвукового обследования функции почек и состояния костей черепа. Младенцы, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина у беременных женщин не установлена.

В ходе исследований на животных при высоких дозах амлодипина наблюдалось токсическое действие на репродуктивную функцию.

Применение во время беременности рекомендовано только в случае отсутствия более безопасного альтернативного лечения либо если само заболевание несет больший риск для матери или плода.

Кормление грудью

Рамиприл

Поскольку данных по использованию рамиприла во время кормления грудью недостаточно (см. раздел 5.2), данный препарат использовать не рекомендуется, и предпочтительно выбрать альтернативные препараты с более изученным профилем безопасности использования во время кормления грудью, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Часть материнской дозы препарата, попадающая в организм ребенка, лежит в межквартильном диапазоне от 3 до 7%, с максимальным значением 15%. Влияние амлодипина на грудных детей не изучалось. Учитывая пользу от грудного вскармливания и пользу от применения амлодипина для матери, следует принять решение о том, следует ли продолжить/прекратить кормление грудью или продолжить/прекратить лечение амлодипином.

Фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов, находящихся на лечении блокаторами кальциевых каналов, наблюдались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов. Клинических данных, касающихся потенциального влияния амлодипина на фертильность, недостаточно. В ходе проведения одного исследования на крысах наблюдались нежелательные эффекты на фертильность самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Полпрам оказывает несущественное или умеренное влияние на способность управлять транспортом и использовать другие механизмы. У пациентов, страдающих от головокружений, головных болей, слабости, утомляемости или тошноты, может быть снижена скорость психомоторных реакций. Особую осторожность следует соблюдать в начале лечения.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении рамиприла или амлодипина, могут также проявиться при применении Полпрама.

Расчетные частоты нежелательных реакций сгруппированы в соответствии со следующими критериями: частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечастые (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена исходя из имеющихся данных).

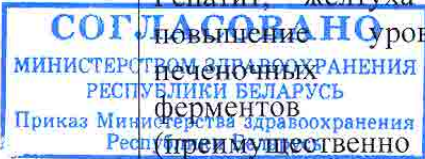
Системно-органный класс по MedDRA	Частота	Рамиприл	Амлодипин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Эозинофилия	
	Редко	Снижение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз, снижение количество эритроцитов,	

		снижение гемоглобина, сниженное количество тромбоцитов	<div style="border: 2px solid blue; padding: 5px; display: inline-block;"> СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, </div>	
	Очень редко		Лейкопения,	тромбоцитопения
	Частота неизвестна	Угнетение деятельности костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия		
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко			Аллергические реакции
	Частота неизвестна	Анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение концентрации антиядерных антител		
Нарушения со стороны эндокринной системы	Частота неизвестна	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Повышение уровня калия в крови		
	Нечасто	Анорексия, снижение аппетита		
	Очень редко			Гипергликемия
	Частота неизвестна	Снижение уровня натрия в крови		
Нарушения психики	Нечасто	Подавленное настроение, тревожность, повышенная нервная возбудимость, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость		Бессонница, изменения настроения (включая тревожность), депрессия
	Редко	Состояние дезориентации		Спутанность сознания
	Частота неизвестна	Нарушение внимания		
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение		Сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
	Нечасто	Головокружение, парестезия, агевзия, дисгевзия		Синкопальное состояние, тремор,

			дисгевзия, гипестезия, Аарсезия
	Редко	Тремор, нарушение равновесия	дисгевзия
	Очень редко		периферическая нейропатия В исключительных случаях наблюдался экстрапирамидный синдром
	Частота неизвестна	Церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, нарушение психомоторных навыков, чувство жжения, паросмия	Экстрапирамидные расстройства
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Зрительные нарушения, включая нечеткость зрения	Зрительные нарушения (включая двоение в глазах)
	Редко	Конъюнктивит	
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто		Звон в ушах
	Редко	Снижение слуха, звон в ушах	
Нарушения со стороны сердца	Часто		Усиленное сердцебиение
	Нечасто	Ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, усиленное сердцебиение, периферические отеки	
	Очень редко		Инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопальное состояние	Приливы крови
	Нечасто	Приливы крови	Гипотензия

СОГЛАСОВАНО
 Министром здравоохранения
 Республики Беларусь
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

	Редко	Сужение сосудов, гипоперфузия, васкулит	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министрства здравоохранения Республики Беларусь
	Очень редко		
	Частота неизвестна	Феномен Рейно	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Непродуктивный кашель, першение, бронхит, синусит, одышка	
	Нечасто	Бронхоспазм включая обострение бронхиальной астмы, заложенность носа	Одышка, ринит
	Очень редко		Кашель
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Воспаление желудочно-кишечного тракта, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	Боль в животе, тошнота
	Нечасто	Панкреатит (при применении ингибиторов АПФ очень редко сообщалось о случаях с летальным исходом), повышение уровней ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкой кишки, боли в эпигастрии, включая гастрит, запор, сухость во рту	Рвота, диспепсия, изменение привычного ритма опорожнения кишечника (включая диарею и запор), сухость во рту
	Редко	Глоссит	
	Очень редко		Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
	Частота неизвестна	Афтозный стоматит	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина	
	Редко	Холестатическая желтуха, печеночно-клеточное поражение	

	Очень редко		 <p>Гепатит, желтуха и повышение уровня печеночных ферментов (преимущественно в сочетании холестазом)</p>
	Частота неизвестна	Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (случаи с летальным исходом наблюдались крайне редко)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Макуло-папулезная сыпь	
	Нечасто	Ангioneвротический отек; в исключительных случаях обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека может приводить к смертельному исходу; зуд, гипергидроз	Алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, экзантема
	Редко	Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис	
	Очень редко	Реакция фоточувствительности	Ангioneвротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, реакция фоточувствительности
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырьчатка, обострение псориаза, псориазиформный дерматит, пемфигоидная или	

		лихеноидная экзантема или энантема, алопеция	
Нарушения со стороны костей, мышц и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы, миалгия	Отек лодыжек
	Нечасто	Артралгия	Артралгия, миалгия, мышечные судороги, боли в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, снижение диуреза, усугубление существующей протеинурии, увеличение уровня мочевины в крови, увеличение уровня креатинина в крови	Расстройства мочеиспускания, никтурия, полиурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Преходящая эректильная дисфункция, снижение либидо	Импотенция, гинекомастия
	Частота неизвестна	Гинекомастия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость	Отек, утомляемость
	Нечасто	Лихорадка	Боль в грудной клетке, астения, боль, общее недомогание
	Редко	Астения	
Изменение результатов лабораторных и инструментальных исследований	Нечасто		Увеличение массы тела, снижение массы тела

Пациенты детского возраста

Безопасность применения рамиприла изучалась в ходе 2 клинических исследований у 325 детей и подростков 2-16 лет. В то время как характер и тяжесть нежелательных явлений сходна с таковыми у взрослых, частота нижеперечисленных явлений у детей оказалась выше:

- Тахикардия, заложенность носа и ринит, «часто» (т.е. от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у детей, и «нечасто» (т.е. от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) у взрослых.
- Конъюнктивит «часто» (т.е. от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у детей и «нечасто» (т.е. от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) у взрослых.
- Тремор и крапивница «нечасто» (т.е. от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) у детей, «редко» (т.е. от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) у взрослых.

Общий профиль безопасности рамиприла у пациентов детского возраста незначительно отличается от профиля безопасности у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь»

220037, Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон: +375-17-299-55-14

Факс: +375-17-299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Рамиприл

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, включают чрезмерную дилатацию периферических сосудов (с выраженной гипотензией, шоком), брадикардию, нарушение электролитного баланса и почечную недостаточность. Следует тщательно контролировать состояние пациента, проводить симптоматическое лечение и поддерживающую терапию. Предлагаются такие меры, как первичная детоксикация (промывание желудка, прием сорбентов) и мероприятия, восстанавливающие стабильность гемодинамики, включая применение альфа₁-адреномиметиков или ангиотензина II (ангиотензинамида). Активный метаболит рамиприла рамиприлат плохо удаляется из системного кровотока посредством гемодиализа.

Амлодипин

Полученные данные по передозировке амлодипина у людей ограничены.

Симптомы: Согласно имеющимся данным, массивная передозировка может привести к чрезмерной дилатации периферических сосудов и возможно рефлекторной тахикардии. Имеются сообщения о выраженной и возможно длительной системной гипотензии вплоть до шока, включая шок с летальным исходом.

Лечение: Клинически значимая гипотензия в результате передозировки амлодипином требует активной поддержки деятельности сердечно-сосудистой системы, которая включает частую проверку сердечной и дыхательной деятельности, приподнятое положение конечностей, а также контроль за объемом циркулирующей крови и диурезом.

Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления может оказаться эффективным назначение вазоконстриктора при отсутствии противопоказаний. Внутривенное введение глюконата кальция может оказаться эффективным мероприятием для снятия эффектов блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях целесообразным может оказаться промывание желудка. У здоровых добровольцев при приеме активированного угля до 2 часов после применения 10 мг амлодипина наблюдалось замедление скорости всасывания амлодипина. В данном случае диализ представляет собой малоэффективное мероприятие вследствие высокой степени связывания амлодипина с белками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов, код АТХ: С09ВВ07

Рамиприл

Механизм действия

Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприл, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: ангиотензинпревращающий фермент, кининаза II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активный вазоконстриктор ангиотензин II, а также разрушение активного вазодилатора брадикинина. Снижение синтеза ангиотензина II и разрушения брадикинина приводит к расширению сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат снижает секрецию альдостерона. У страдающих повышенным артериальным давлением представителей негроидной расы (афро-карибского происхождения) наблюдались более низкие значения среднего ответа на монотерапию ингибитором АПФ, чем у других пациентов.

Фармакодинамические эффекты

Применение рамиприла заметно снижает периферическое сосудистое сопротивление. Как правило, значительных изменений почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации не наблюдается. Применение рамиприла у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления в горизонтальном и вертикальном положении без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект от однократного приема рамиприла наступает примерно через 1-2 часа после приема препарата внутрь, достигает максимума через 3-6 часов и продолжается 24 часа.

В большинстве случаев максимальный антигипертензивный эффект при продолжительной терапии рамиприлом проявляется через 3-4 недели. Показано, что антигипертензивный эффект сохраняется при длительной терапии рамиприлом.

Резкая отмена рамиприла не приводит к быстрому и чрезмерному синдрому отмены в виде повышения артериального давления.

Клиническая эффективность и безопасность

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (сравнение конечных точек продолжающейся монотерапии телмисартаном и его использования в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (исследование диабетической нефропатии у ветеранов)) изучалось применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводили у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе или с сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимися признаками поражения органов-мишеней. VA NEPHRON-D - исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях было показано отсутствие значимого благотворного влияния в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности при использовании комбинации препаратов по сравнению с монотерапией. При этом был отмечен повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотензии. С учётом аналогичных фармакодинамических свойств, эти результаты



также могут быть отнесены к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецептора ангиотензина II.

В связи с этим ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II не следует применять сочетанно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (исследование алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) было разработано для определения пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или обоими заболеваниями. Это исследование было преждевременно прекращено по причине повышенного риска нежелательных исходов. Случаи смерти от сердечно-сосудистой патологии и инсульта в группе алискирена наблюдались чаще, чем в группе плацебо, а о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях, представляющих особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение почечной функции), в группе алискирена сообщалось чаще, чем в группе плацебо.

Амлодипин

Механизм действия

Амлодипин представляет собой кальциевых каналов из группы дигидропиридина (блокатор кальциевых каналов или антагонист ионов кальция), он ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкую мускулатуру сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает проявления стенокардии, до конца не изучен, но известно, что амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку с помощью следующих двух эффектов:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку). Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, эта разгрузка сердца уменьшает потребление миокардом энергии и потребность в кислороде.
- Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя дилатацию главных коронарных артерий и коронарных артериол как в нормальных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Благодаря этой дилатации у пациентов со спазмом коронарных артерий (при стенокардии Принцметала или вариантной стенокардии) увеличивается доставка кислорода к миокарду.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с артериальной гипертензией прием препарата один раз в сутки приводит к значительному снижению артериального давления на 24 часа как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. В связи с медленным началом действия, применение амлодипина не приводит к острой гипотензии.

У пациентов со стенокардией прием препарата один раз в сутки повышает общую продолжительность переносимой нагрузки, время до начала приступа стенокардии, время до снижения интервала ST на 1 мм, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребность в таблетках нитроглицерина.

С применением амлодипина не связано каких-либо нежелательных метаболических эффектов или изменения в уровне липидов плазмы крови. Этот препарат подходит для применения у пациентов с астмой, диабетом и подагрой.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС):

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических явлений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) оценивалась на 1997 пациентах в независимом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Сравнивалась эффективность амлодипина и эналаприла в предотвращении тромбоза (CAMELOT). На протяжении 2-х лет в дополнение к стандартной терапии статинами, бета-блокаторами, диуретиками и аспирином 663 из этих пациентов принимали амлодипин по 5-10 мг, 673 пациента принимали эналаприл по 10-20 мг и 655 пациентов получали плацебо. Результаты указывают на то, что лечение амлодипином у пациентов с ИБС приводит к меньшему числу госпитализаций, связанных со стенокардией и процедурами реваскуляризации.

Применение у взрослых пациентов с сердечной недостаточностью:

Исследования гемодинамики и контролируемые клинические исследования с нагрузочными пробами у пациентов с II-IV классом сердечной недостаточности по NYHA показали, что применение амлодипина не приводит к ухудшению клинического течения заболевания. Это было доказано при измерении переносимости нагрузок, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматики.

В плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE), в котором проводилась оценка пациентов с сердечной недостаточностью III-IV класса по NYHA, получающих дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, было показано, что применение амлодипина не приводит к повышению риска смертности или комбинации смертности и заболеваемости при сердечной недостаточности.

В контрольном долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) по изучению применения амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью III и IV класса по NYHA и у пациентов с сердечной недостаточностью без клинической симптоматики или объективных данных в пользу предполагаемой или существующей ишемической болезни, получающих стабильные дозы ингибиторов АПФ, дигоксина и диуретиков, было установлено, что применение амлодипина не влияет на общую смертность от сердечно-сосудистой патологии. В той же популяции при применении амлодипина увеличилось количество сообщений об отеке легких.

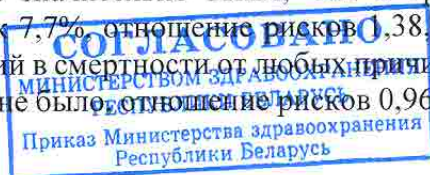
Исследование по изучению профилактики инфаркта миокарда (ALLHAT):

Целью рандомизированного двойного слепого исследования по изучению заболеваемости и смертности «Антигипертензивная и липидоснижающая терапия для профилактики инфаркта миокарда (ALLHAT) было сравнение новых схем лекарственной терапии первой линии при лечении артериальной гипертензии легкой или средней степени тяжести: амлодипин 2,5-10 мг/сут (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприл 10-40 мг/сут (ингибитор АПФ) соотносили с тиазидным диуретиком хлорталидоном 12,5-25 мг/сут.

В общей сложности 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше прошли рандомизацию и наблюдались в среднем в течение 4,9 лет. У пациентов был по крайней мере один дополнительный фактор риска ИБС: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование или другого задокументированного атеросклеротического поражения сердца и сосудов (всего 51,5%), сахарный диабет 2 типа (36,1%), уровень холестерина ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), диагностированная по электрокардиограмме или эхокардиограмме гипертрофия левого желудочка (20,9%), курение сигарет на момент проведения исследования (21,9%).

Первичной конечной точкой было сочетание фатальной ИБС и нефатального инфаркта миокарда. Значимых различий в первичной конечной точке между терапией амлодипином и хлорталидоном выявлено не было: отношение рисков 0,98 (95% ДИ (0,90-1,07) $p=0,65$). Для первичных конечных точек частота новых случаев сердечной недостаточности (компонент сложной комбинированной сердечно-сосудистой конечной

точки) в группе, получающей амлодипин, была значительно выше, чем в группе, получающей хлорталидон (10,2% по отношению к 7,7%, отношение рисков 1,38, (95% ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$)). Однако значимых различий в смертности от любых причин при лечении амлодипином и хлорталидоном выявлено не было, отношение рисков 0,96 (95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$).



Дети

Рамиприл

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включающем 244 ребенка с артериальной гипертензией (73% - первичная артериальная гипертензия) в возрасте от 6 до 16 лет, пациенты получали рамиприл в низких, средних или высоких дозах с целью достижения концентрации рамиприлата в плазме крови, соответствующей дозе для взрослого 1,25 мг, 5 мг и 20 мг. Доза рассчитывалась по массе тела. К концу 4-й недели рамиприл был признан неэффективным в отношении конечной точки снижения систолического артериального давления, однако он снижал диастолическое артериальное давление при применении в максимальной дозе. При применении рамиприла в средней и высокой дозе было продемонстрировано значительное снижение как систолического, так и диастолического артериального давления у детей с подтвержденной артериальной гипертензией.

Такого эффекта не наблюдалось в четырехнедельном рандомизированном двойном слепом исследовании с повышением дозы и с отменой препарата, в котором участвовали 218 детей в возрасте от 6 до 16 лет (75% - первичная артериальная гипертензия). В этом исследовании при отмене препарата наблюдалось умеренное повышение и диастолического, и систолического давления, однако без статистически значимого возврата к базовому уровню при всех вариантах дозировок рамиприла - низкой дозе (0,625-2,5 мг), средней дозе (2,5-10 мг) или высокой дозе (5-20 мг). Доза рассчитывалась по массе тела. В исследуемой педиатрической популяции при применении рамиприла не наблюдалось линейного дозозависимого ответа.

Амлодипин

В исследовании, включающем 268 детей в возрасте от 6 до 17 лет преимущественно со вторичной артериальной гипертензией, сравнивались амлодипин в дозе 2,5 мг и 5,0 мг и плацебо. Было показано, что применение амлодипина в обоих вариантах доз приводит к намного более значительному снижению систолического артериального давления, чем применение плацебо. Различия между двумя вариантами дозировок не было статистически значимым.

Отдаленные последствия приема амлодипина в отношении роста, полового созревания и общего развития не изучены. Долгосрочная эффективность применения амлодипина у детей в плане снижения смертности и числа осложнений у взрослых также не установлена.

5.2 Фармакокинетические свойства

Рамиприл

Абсорбция

При приеме внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация рамиприла в плазме достигается приблизительно через час после приема. Если судить по выведению с мочой, степень всасывания препарата составляет как минимум 56%. Присутствие пищи в желудочно-кишечном тракте не оказывает значимого влияния на степень всасывания. Биодоступность активного метаболита, рамиприлата, после приема внутрь рамиприла в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45%.

Максимальная концентрация в плазме крови рамиприлата, единственного активного метаболита рамиприла, достигается через 2-4 часа после приема внутрь. Стабильная концентрация рамиприлата в плазме крови после применения рамиприла один раз в сутки в обычной дозе достигается приблизительно на четвертый день от начала лечения.

Распределение

Рамиприл связывается с белками сыворотки крови примерно на 73%, а рамиприлат - примерно на 56%.

Биотрансформация

Рамиприл практически полностью метаболизируется до рамиприлата, дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также до глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

Элиминация

Метаболиты выводятся преимущественно через почки.

Наблюдался полифазный характер снижения концентрации рамиприлата в плазме. В связи с силой и насыщенностью связей с АПФ и медленным отщеплением от фермента, фаза конечной элиминации рамиприлата пролонгирована, при этом концентрация его в плазме крови очень низкая.

После многократного приема рамиприла один раз в день эффективный период полувыведения рамиприлата составлял 13-17 часов при применении препарата в дозе 5-10 мг и дольше при применении в более низкой дозе 1,25-2,5 мг. Такая разница связана со способностью фермента образовывать насыщенные связи с рамиприлатом.

Грудное вскармливание:

При однократном приеме внутрь рамиприла в дозе 10 мг препарат в грудном молоке не определяется. Однако эффекты от многократного приема препарата не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.2)

У пациентов с нарушением функции почек выведение рамиприлата через почки снижается. Почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме крови и к более медленному её снижению, чем у лиц с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 4.2)

У пациентов с нарушением функции печени метаболизирование рамиприла до рамиприлата было замедлено в связи со сниженной активностью печеночных эстераз. Уровень рамиприла в плазме крови у этих пациентов был повышен. Однако максимальная концентрация рамиприлата у этих пациентов была такой же, как у пациентов с нормальной функцией печени.

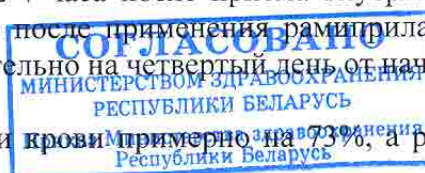
Дети

Фармакокинетический профиль рамиприла был изучен на 30 пациентах с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 16 лет с массой тела >10 кг. После приема в дозе от 0,05 до 0,2 мг/кг массы рамиприл быстро и активно метаболизировался до рамиприлата. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигалась через 2-3 часа после приема препарата. Клиренс рамиприлата в значительной степени коррелирует с логарифмом массы тела ($p < 0,01$), а также с дозой ($p < 0,001$). Клиренс и объем распределения при каждом варианте дозирования повышался с увеличением возраста ребенка.

При применении рамиприла в дозе 0,05 мг/кг у детей уровни воздействия были сопоставимы с уровнями воздействия у взрослых, получающих рамиприл в дозе 5 мг. При применении рамиприла в дозе 0,2 мг/кг у детей уровни воздействия были выше, чем при применении препарата у взрослых в максимальной рекомендованной дозе 10 мг/сут.

Амлодипин

Абсорбция



Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация в плазме достигается через 6-12 часов. Предполагаемая абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 2 л/кг. Около 97% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы. Устойчивое состояние уровня амлодипина в плазме крови достигается через 7-8 дней ежедневного приема.

Биотрансформация/Элиминация

Амлодипин активно метаболизируется в печени до неактивных метаболитов. 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводится с мочой. Выведение из плазмы крови носит двухфазный характер с конечным элиминационным периодом полувыведения около 30-50 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени:

Клинические данные по применению препарата пациентами с нарушением функции печени очень ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен. С этим связан более длительный период полувыведения и увеличение площади под кривой примерно на 40-60%.

Пациенты с нарушением функции почек:

Амлодипин экстенсивно метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. 10% от исходного соединения выводится в неизменном виде с мочой. Изменение плазменных концентраций амлодипина не связано со степенью почечной недостаточности. Такие пациенты могут принимать обычные дозы амлодипина. Гемодиализ амлодипина неэффективен.

Пожилые пациенты

Время достижения максимальной концентрации амлодипина у пожилых и молодых пациентов не различается.

Клиренс амлодипина стремится к снижению, что приводит к увеличению площади под кривой и периода полувыведения у пожилых пациентов. Увеличение площади под кривой и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью не отличалось от ожидаемых для пациентов исследуемой возрастной группы.

Дети

Было проведено популяционное исследование фармакокинетики с участием 74 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 1 месяца до 17 лет (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет). Пациенты получали амлодипин в дозе от 1,25 до 20 мг один или два раза в сутки. У детей в возрасте от 6 до 12 лет и у подростков в возрасте от 13 до 17 лет типичный общий клиренс (CL/F) составлял 22,5 и 27,4 л/ч соответственно у мальчиков и 16,4 и 21,3 л/ч соответственно у девочек. Наблюдалась большая вариабельность воздействия. Данные по детям младше 6 лет были ограничены.

5.3 Данные доклинической безопасности

Рамиприл

При приеме рамиприла внутрь у грызунов и собак не было обнаружено острого токсического эффекта.

Исследования с длительным приемом внутрь проведены на крысах, собаках и обезьянах. Во всех трех группах животных были обнаружены указания на сдвиги в электролитах плазмы и изменения в клеточном составе крови.

Фармакодинамическая активность рамиприла выражалась в значительном увеличении юкстагломерулярного аппарата у собак и обезьян при суточной дозе 250 мг/кг. Крысы,

собаки и обезьяны переносили применение препарата в суточной дозе 2, 2,5 и 8 мг/кг соответственно без вредных последствий.

При исследовании репродуктивной токсичности на крысах, кроликах и обезьянах тератогенных свойств обнаружено не было. Ни у самцов, ни у самок не отмечалось нарушения фертильности.

Применение рамиприла у самок во время беременности и лактации в суточной дозе 50 мг/кг массы тела или выше вызывало необратимое повреждение почек (дилатацию лоханки) у потомства.

При активном тестировании на мутагенность с использованием нескольких тест-систем не было выявлено указаний на мутагенные или генотоксичные свойства рамиприла.

При применении однократной дозы рамиприла у очень молодых крыс наблюдалось необратимое повреждение почек.

Амлодипин

Репродуктивная токсичность

В исследованиях репродуктивности на крысах и мышах было показано, что применение препарата в дозе, примерно в 50 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека в мг/кг, приводит к запоздалым родам, пролонгации родов и снижению выживаемости потомства.

Нарушение способности к зачатию

У крыс, получавших амлодипин в дозах до 10 мг/кг/сут (это в 8 раз* превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека в 10 мг при расчете по мг/м²), не отмечалось изменения способности к зачатию (препарат применяли у самцов в течение 64 дней и у самок в течение 14 дней до спаривания). В другом исследовании на крысах, в котором самцы крыс получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с человеческой в пересчете по мг/кг, было обнаружено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрации, рассчитанной для достижения суточной дозы 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, не было обнаружено данных в пользу канцерогенности препарата. Максимальная доза (для мышей соответствующая и для крыс превышающая в два раза* максимальную рекомендуемую для человека 10 мг при расчете по мг/м²) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

При исследовании мутагенности не было выявлено связанных с препаратом эффектов как на уровне генов, так и на уровне хромосом.

* Рассчитано для пациентов с массой тела 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Микрокристаллическая целлюлоза

Гипромеллоза

Кросповидон (тип В)

Глицерина дибегенат

Оболочка капсулы:

Желатин

Титана диоксид (E171)

Индигокармин (E132) – только капсулы 5 мг+5 мг, 10 мг+5 мг, 10 мг+10 мг.



6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Блистеры из фольги алюминия/ОПА/алюминия/ПВХ. По 30 капсул (5 блистеров по 6 капсул или 3 блистера по 10 капсул) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02.08.2018

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА