ЛП-№(002509)-(РГ-RU) от 12.08.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амприлан НЛ, 12,5 мг + 2,5 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид + рамиприл.

Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 2,5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Плоские капсуловидные таблетки белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «12.5» на другой стороне.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амприлан НЛ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная гипотензивная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат не предназначен для начала терапии артериальной гипертензии. Дозы препарата подбираются индивидуально. Подбор доз проводится врачом в соответствии с тяжестью артериальной гипертензии и наличием связанных с ней факторов риска, а также переносимостью препарата.

Доза препарата Амприлан НЛ подбирается путем подбора (постепенного повышения или, при необходимости, снижения) доз отдельных препаратов рамиприла и гидрохлоротиазида. Особенно осторожно следует проводить подбор доз у пациентов, находящихся на гемодиализе.

После того, как пациенту будут подобраны дозы гидрохлоротиазида и рамиприла, для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

большего удобства пациентов их прием может быть заменен на прием препарата Амприлан НЛ.

Обычная начальная доза: 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки (1 таблетка препарата Амприлан НЛ). При необходимости доза может увеличиваться до достижения целевого уровня артериального давления (АД) с интервалом 2–3 недели.

Максимальные суточные дозы составляют 10 мг в пересчете на рамиприл и 25 мг в пересчете на гидрохлоротиазид.

У пациентов, у которых не удается достичь необходимого снижения АД при монотерапии рамиприлом в дозе 5 мг, или у пациентов, у которых необходимое снижение АД достигается при применении рамиприла в дозе 5 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг, принимаемых в виде отдельных препаратов, возможно применение комбинации гидрохлоротиазида в дозе 25 мг и рамиприла в дозе 5 мг.

В большинстве случаев АД будет снижаться в достаточной степени при приеме препарата в дозах от 12,5 мг гидрохлоротиазида и 2,5 мг рамиприла до 25 мг гидрохлоротиазида и 5 мг рамиприла.

Пропуск дозы

При пропуске очередного приема препарата Амприлан НЛ пропущенную дозу следует принять как можно скорее. Однако если это обнаружено очень близко ко времени приема следующей дозы, то необходимо пропустить прием пропущенной дозы и вернуться к обычному режиму дозирования, не допуская удвоения дозы в короткий промежуток времени.

Особые группы пациентов

Пациенты, получающие диуретики

Пациентам, получавшим предшествующее лечение диуретиками, перед приемом препарата Амприлан НЛ по возможности за 2–3 или более дней (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) их следует отменить или, по крайней мере, снизить дозы.

Если прекращение приема диуретиков невозможно, рекомендуется начинать лечение с самых низких доз рамиприла (1,25 мг в сутки) в этой комбинации, принимая отдельные препараты рамиприла и гидрохлоротиазида. Рекомендуется, чтобы в дальнейшем перевод на прием комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл проводился таким образом, чтобы начальная суточная доза не превышала 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида (1 таблетка препарата Амприлан НЛ).

Пациенты с нарушением функции почек

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лечение препаратом Амприлан НЛ противопоказано при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин), так как препарат содержит гидрохлоротиазид.

Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться снижение доз комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл.

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела лечение начинается с монотерапии рамиприлом в суточной дозе 1,25 мг.

После постепенного повышения дозы рамиприла лечение комбинированным препаратом начинается с дозы 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида (1 таблетка препарата Амприлан НЛ). Максимальная разрешенная суточная доза для пациентов с почечной недостаточностью составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкими (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) или умеренными (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени лечение препаратом Амприлан НЛ должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением. Максимальная суточная доза рамиприла должна составлять 2,5 мг, гидрохлоротиазида – 12,5 мг (1 таблетка препарата Амприлан НЛ).

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано применение препарата Амприлан НЛ (см. раздел 4.3.).

Пациенты пожилого возраста

Лечение должно начинаться с более низких доз, и повышение доз должно быть более постепенным (с наименьшим шагом повышения доз) в связи с большей вероятностью развития побочных эффектов, особенно у ослабленных пациентов пожилого возраста.

Дети

Препарат Амприлан НЛ противопоказан у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет (данных по безопасности и эффективности недостаточно).

Способ применения

Внутрь, запивая достаточным количеством воды (½ стакана). Для облегчения проглатывания таблетку можно разделить по риске (линии разлома). Таблетки нельзя измельчать и разжевывать.

Препарат рекомендуется принимать один раз в сутки, в одно и то же время, преимущественно утром. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать до, во время или после приема пищи.

4.3. Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Гиперчувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, производным сульфонамидов и/или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный или идиопатический, а также после применения ингибиторов АПФ).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) или гемодиализ.
- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной функционирующей почки).
- Клинически значимые отклонения от нормы содержания электролитов в плазме крови, такие как гипокалиемия, гипомагниемия или гиперкальциемия (возможность их усугубления при лечении препаратом Амприлан НЛ).
- Нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинического опыта применения; известно, что при этих состояниях минимальные нарушения водно-электролитного баланса могут спровоцировать печеночную кому).
- Анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида).
- Беременность (см. раздел 4.6.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилонитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности, в том числе тяжелых анафилактоидных реакций), и аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности, в том числе тяжелых анафилактоидных реакций).
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил), в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- При одновременном применении препарата Амприлан НЛ и препаратов, содержащих алискирен или АРА II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется повышенный риск развития резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек).
- При состояниях, сопровождающихся повышенной активностью РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
  - тяжелая артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
  - хроническая сердечная недостаточность (ХСН), особенно тяжелой степени или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с антигипертензивным действием;
  - гемодинамически значимое нарушение оттока крови из левого желудочка или притока крови в левый желудочек (гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП));
  - реноваскулярные заболевания, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (требуется тщательный контроль концентрации креатинина в плазме крови, см. раздел 4.8.);
  - предшествующее лечение диуретиками;
  - нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и/или поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения (при неадекватном восполнении потерь жидкости и натрия).
- При состояниях, при которых выраженное снижение АД является особенно опасным (гемодинамически значимый стеноз коронарных или мозговых артерий) (требуется регулярное наблюдение за состоянием пациента, особенно в начале лечения препаратом).
- При нарушениях функции почек с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении (требуется коррекция режима дозирования (см. раздел 4.2.) и регулярный контроль функции почек, особенно в начале

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

лечения (см. пункт «Контроль функции почек»)).

- При состоянии после трансплантации почки (требуется регулярный контроль почечной функции, особенно в начале лечения).
- При нарушениях функции печени (риск ухудшения функции печени, отсутствие достаточного клинического опыта применения препарата, см. раздел 4.8.).
- При системных заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ) или склеродермия (повышается риск развития нарушений иммунных реакций, риск снижения количества лейкоцитов в периферической крови).
- При угнетении костномозгового кроветворения, сопутствующей терапии кортикостероидами (глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды), иммуномодуляторами, цитостатиками, антиметаболитами, аллопуринолом, прокаинамидом (повышается риск снижения количества лейкоцитов в периферической крови, см. разделы 4.5., 4.8.).
- При сахарном диабете (риск развития гиперкалиемии, а в случае применения гипогликемических средств (препараты инсулина и гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины)) – риск развития гипогликемических реакций в связи с наличием в составе препарата рамиприла и риск повышения концентрации глюкозы в крови в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида) (см. разделы 4.5., 4.8.).
- У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) (риск развития более выраженного антигипертензивного действия, незначительный опыт применения препарата, требуется более регулярный контроль функции почек).
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Проведение десенсибилизации ядом перепончатокрылых.
- Хирургическое вмешательство/общая анестезия.
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания.
- Применение у пациентов негроидной расы.
- Гиперкалиемия, гиперкальциемия.
- Немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек применение гидрохлоротиазида может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопление аммония в сыворотке крови может вызывать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) (гиповолемия) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне применения гидрохлоротиазида.

Калий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (содержание калия < 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т. ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), пациенты с нарушениями функции печени, ИБС, ХСН. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с удлиненным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т. ч. гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование СКВ, а также волчаночноподобные реакции. У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей (УФ-лучей).

НМРК

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития НМРК – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Амприлан НЛ и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Спортсмены

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Рамиприл

Беременность

Ингибиторы АПФ (такие как рамиприл) или АРА II не следует начинать принимать при беременности. Если существует необходимость продолжения терапии с применением ингибиторов АПФ/АРА II, то пациенткам, планирующим беременность, нужно изменить терапевтический режим на альтернативное антигипертензивное лечение, которое отвечает требованиям безопасности при его назначении во время беременности. При подтверждении беременности лечение с применением ингибиторов АПФ/АРА II должно быть немедленно прекращено и, при необходимости, должно быть начато применение альтернативной терапии.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение препарата Амприлан НЛ с препаратами, содержащими алискирен или АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском выраженного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности (ОПН)). Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, она может проводиться только под контролем специалиста с частым контролем функции почек, электролитов и АД. Одновременное применение препарата Амприлан НЛ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.5.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.5.).

Ангионевротический отек лица, шеи или конечностей (см. раздел 4.8.)

При лечении ингибиторами АПФ в основном после приема первой дозы наблюдались случаи ангионевротического отека. При развитии ангионевротического отека во время лечения ингибитором АПФ требуется немедленное прекращение его приема. Так как ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу, в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

случае отека лица, конечностей, губ, языка и голосовых связок и, особенно, развития стридорозного дыхания следует немедленно прекратить прием препарата Амприлан НЛ и немедленно начать лечение, направленное на купирование ангионевротического отека. В случаях, когда отек локализуется на лице и губах, это состояние обычно разрешается без лечения, для снятия симптомов могут применяться антигистаминные средства. При распространении отека на язык, голосовые связки или развитии обструкции дыхательных путей необходимо безотлагательно начать соответствующее лечение (в том числе, немедленное подкожное или медленное внутривенное (в/в) введение эпинефрина (адреналина) под контролем ЭКГ и АД). Рекомендуется госпитализация в течение не менее 12–24 часов и выписка из стационара только после полного купирования симптомов ангионевротического отека.

Ангионевротический отек тонкого кишечника

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии ангионевротического отека тонкого кишечника, который проявлялся болями в животе (с тошнотой или рвотой, или без них), при этом в некоторых случаях одновременно наблюдался ангионевротический отек лица. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства.

Симптомы ангионевротического отека кишечника проходили после прекращения приема ингибитора АПФ.

Кашель

При приеме препарата Амприлан НЛ возможно возникновение «сухого» кашля, обычно исчезающего после отмены препарата. Такую вероятность нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля (см. раздел 4.8.).

Этнические различия

Ингибиторы АПФ способствуют повышению частоты возникновения ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может проявлять меньшую эффективность при снижении АД у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, по причине более высокой распространенности артериальной гипертензии с низкой активностью ренина в данной популяции.

Анафилактоидные реакции на ингибиторы АПФ

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития анафилактического шока во время проведения гемодиализа с применением высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых мембран) (см. также инструкции производителей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

мембран). Необходимо избегать одновременного применения препарата Амприлан НЛ и такого типа мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно применение других типов мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Этих реакций удавалось избежать с помощью временного прекращения терапии ингибитором АПФ перед проведением каждого очередного афереза. Антигистаминные препараты неэффективны для терапии этих реакций.

Получены отдельные сообщения о пациентах с продолжительными угрожающими жизни анафилактоидными реакциями, возникавшими во время десенсибилизирующего лечения ядом пчел, ос и т. п. У некоторых пациентов этих реакций удавалось избегать при предварительной временной отмене ингибиторов АПФ на срок продолжительностью не менее 24 часов.

Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду не зависят от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы.

Выраженное снижение АД

После применения рамиприла, обычно после первой или второй дозы, либо после увеличения дозы возможно выраженное снижение АД, которое наиболее вероятно у пациентов, у которых ОЦК был снижен в результате диуретической терапии, ограниченного поступления поваренной соли с пищей, диализа, диареи, рвоты или обильного потоотделения.

Обычно рекомендуется, чтобы дегидратация, гиповолемия и гипонатриемия корректировались перед началом применения препарата (однако у пациентов с ХСН восполнение ОЦК следует проводить с большой осторожностью, т. к. имеется опасность декомпенсации из-за выраженной нагрузки объемом).

Транзиторное выраженное снижение АД не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Пациенты с активацией РААС

При состояниях, при которых имеет место активация РААС и/или функция почек зависит от ее активности (см. подраздел «С осторожностью»), при ингибировании АПФ имеется повышенный риск выраженного снижения АД и нарушения функции почек. Поэтому в таких случаях в начале лечения или в начале увеличения первоначально принимаемой дозы, требуется тщательный контроль АД до того времени, когда больше не ожидается дальнейшего снижения АД.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

У пациентов с ХСН тяжелой степени (в том числе, сопровождающейся почечной недостаточностью) терапия ингибитором АПФ может вызывать выраженное снижение АД и сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией с ОПН, вплоть до летального исхода. У таких пациентов начало лечения препаратом Амприлан НЛ или его продолжение должно проводиться только после принятия мер против резкого снижения АД и ухудшения функции почек.

Пациенты, для которых выраженное снижение АД представляет особую опасность

Особую опасность выраженное снижение АД представляет для пациентов с ИБС или с выраженным атеросклерозом мозговых сосудов, так как в этом случае возможно развитие инфаркта миокарда или инсульта (см. подраздел «С осторожностью»). Такие пациенты подлежат строгому наблюдению в начале лечения и при увеличении дозы препарата.

Пациенты с дегидратацией

Всех пациентов следует предупреждать о том, что дегидратация вследствие усиленного потоотделения (в том числе и при жаркой погоде или физической нагрузке), рвоты, диареи может приводить к выраженному снижению АД, и в этих случаях вопрос о применяемых дозах рамиприла и гидрохлоротиазида должен решаться врачом.

Хирургическое вмешательство и анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о приеме ингибиторов АПФ. Если во время анестезии происходит выраженное снижение АД, его можно корректировать путем восполнения ОЦК.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные препараты, действующие через ингибирование РААС. Поэтому препарат Амприлан НЛ не является препаратом выбора для лечения первичного гиперальдостеронизма.

Контроль гематологических показателей

При приеме препарата Амприлан НЛ рекомендуется контролировать число лейкоцитов для выявления возможной лейкопении. Регулярный контроль рекомендуется проводить в начале лечения и у пациентов с нарушениями функции почек, заболеваниями соединительной ткани (СКВ, склеродермия) или у пациентов, получающих другие препараты, способные изменять картину периферической крови (см. разделы 4.5., 4.8.).

При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль количества тромбоцитов в периферической крови.

Контроль функции почек

Вследствие подавления РААС у предрасположенных пациентов возможно ухудшение функции почек; этот риск увеличивается при одновременном применении диуретиков. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек в первые недели лечения и в последующем, особенно у следующих групп пациентов:

- у пациентов с ХСН;
- у пациентов с реноваскулярными заболеваниями, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (у таких пациентов даже незначительное повышение сывороточной концентрации креатинина может быть проявлением одностороннего снижения почечной функции);
- у пациентов с нарушениями функции почек;
- у пациентов после трансплантации почек.

У пациентов с почечной недостаточностью требуется особая осторожность при лечении препаратом Амприлан НЛ, и в этих случаях применяются меньшие дозы препарата (см. раздел 4.2.).

Недостаточный опыт накоплен в отношении применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Контроль содержания электролитов в плазме крови и концентрации глюкозы в крови

Лечение препаратом Амприлан НЛ требует регулярного контроля содержания натрия, калия, кальция, концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и концентрации глюкозы в крови. Пациентам с нарушением функции почек и пациентам с нарушениями водно-электролитного баланса требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

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

Натрий

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия), следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

  – нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;

  – антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрам, эсциталопрам);

  – антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), макролиды (эритромицин при в/в введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм);

  – противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

– противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);

– противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);

– антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);

– противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);

– противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);

– средства, влияющие на моторику ЖКТ (цизаприд);

– антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);

– прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в плазме крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при в/в введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (адренокортикотропный гормон (АКТГ)), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника.

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2–3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г в сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития ОПН вследствие снижения СКФ. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Следует с осторожностью одновременно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамид и метотрексат) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Витамин D

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом возможно повышение содержания кальция в сыворотке крови (вследствие замедления выведения кальция почками), требуется тщательный мониторинг содержания кальция в сыворотке крови.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в плазме крови. При одновременном применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать концентрацию топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия и корректировать дозу топирамата.

СИОЗС

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Антикоагулянты для приема внутрь

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект антикоагулянтов для приема внутрь.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития ОПН, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в плазме крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в ЖКТ на 85 % и 43 % соответственно. Сульфонамидные диуретики можно принимать не менее чем за час до или через 4–6 часов после приема данных лекарственных препаратов.

Кураreподобные миорелаксанты

Возможное усиление и пролонгирование миорелаксирующего действия.

Пенициллин

Гидрохлоротиазид выводится дистальными почечными канальцами, и поэтому уменьшает выведение пенициллина.

Рамиприл

Клинические исследования показали, что двойная блокада РААС при комбинации ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к учащению побочных эффектов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая ОПН) в сравнении с приемом одного препарата, действующего на РААС.

Противопоказанные комбинации

- *Экстракорпоральные виды лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с некоторыми высокопроточными мембранами (полиакрилонитриловые мембраны) и аферез ЛПНП с декстрана сульфатом*

  Риск развития тяжелых анафилактоидных реакций. Если пациенту необходимо проведение таких процедур, то следует использовать другие типы мембран или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.

- *Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен*

  Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов.

- *Одновременное применение рамиприла с АРА II*

  Одновременное применение рамиприла с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

- *Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы*

  При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

- *С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон (производное спиронолактона), амилорид, триамтерен), другими лекарственными средствами, способными увеличивать содержание калия в плазме крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин, сульфаметоксазол и триметоприм, входящие в состав ко-тримоксазола (комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм))*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Повышенный риск развития гиперкалиемии (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

- *С гипотензивными лекарственными средствами, например, диуретиками и другими лекарственными средствами, обладающими антигипертензивным действием (нитраты, трициклические антидепрессанты, средства для общей и местной анестезии, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)*

  Возможно потенцирование антигипертензивного эффекта.

- *Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами*

  Возможно более выраженное снижение АД.

- *С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин)*

  Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

- *С аллопуринолом, иммуносупрессивными средствами, кортикостероидами (глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды), прокаинамидом, цитостатиками и другими лекарственными средствами, которые могут изменять картину периферической крови*

  Увеличивается вероятность развития нарушений со стороны крови.

- *С солями лития*

  Возможно уменьшение экскреции лития, приводящее к повышению концентрации лития в сыворотке и увеличению его кардио- и нейротоксичности. Поэтому необходимо регулярно контролировать сывороточные концентрации лития.

- *С гипогликемическими средствами (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины))*

  Ингибиторы АПФ могут уменьшать инсулинорезистентность. В отдельных случаях у пациентов, получающих гипогликемические средства, такое уменьшение инсулинорезистентности может приводить к развитию гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале их одновременного применения с ингибиторами АПФ.

- *С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином*

  Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamicin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С эстрамустином*

  Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С рацекадотрилом (ингибитором энкефалиназы, применяемым для лечения острой диареи)*

  Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *Тканевые активаторы плазминогена*

  В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

- *С НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота)*

  Возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения содержания калия в плазме крови.

- *С гепарином*

  Возможно повышение содержания калия в плазме крови.

- *С натрия хлоридом*

  Ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов ХСН.

- *С этанолом*

  Усиление симптомов вазодилатации. Препарат может усиливать воздействие этанола на организм.

- *С эстрогенами*

  Ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

- *Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых*

  Ингибиторы АПФ, в т. ч. рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Гидрохлоротиазид + рамиприл

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Применение препарата во время беременности противопоказано. При установлении факта беременности необходимо немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, начать альтернативную терапию с установленным профилем безопасности.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра, ограничен. Исследования на животных являются недостаточными.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. В случаях длительного воздействия во время второго и третьего триместра беременности гидрохлоротиазид может вызывать фетоплацентарную недостаточность и риск задержки роста. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных в случае применения гидрохлоротиазида незадолго до родов.

Гидрохлоротиазид может вызывать уменьшение объема плазмы крови, а также нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев невозможности применения другой терапии.

Рамиприл

Эпидемиологическое доказательство, касающееся риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, было неубедительным, тем не менее, небольшое повышение риска нельзя исключить. Кроме случаев, когда продолжение терапии ингибитором АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на лечение альтернативными гипотензивными препаратами с установленным профилем безопасности при применении во время беременности. При подтверждении беременности необходимо немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что ингибитор АПФ/АРА II во время второго и третьего триместров беременности у человека оказывает токсическое воздействие на плод (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае воздействия ингибитора АПФ во время второго триместра беременности рекомендовано ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Необходимо тщательно наблюдать за новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Гидрохлоротиазид + рамиприл

Применение комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл противопоказано в период грудного вскармливания. Гидрохлоротиазид и рамиприл выделяются в грудное молоко в количестве, при котором вероятно влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, если кормящие женщины принимают рамиприл и гидрохлоротиазид в терапевтических дозах. По причине возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, вследствие воздействия комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии, учитывая важность данной терапии для матери.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид выделяется в грудное молоко у человека. Применение тиазидов матерями в период грудного вскармливания сопровождалось уменьшением или даже подавлением лактации. Возможно развитие гиперчувствительности к производным сульфонамида, гипокалиемии и ядерной желтухи.

Рамиприл

Информация, касающаяся применения рамиприла в период грудного вскармливания, является недостаточной, и предпочтительно применять альтернативные препараты с изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Гидрохлоротиазид + рамиприл

Применение препарата у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежных методов контрацепции, противопоказано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные эффекты препарата Амприлан НЛ (например, некоторые симптомы снижения АД, такие как головокружение) могут оказывать влияние на способность пациента к концентрации внимания и снижать психомоторные реакции, что представляет риск в ситуациях, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (например, при управлении транспортными средствами, механизмами). С наибольшей вероятностью это может произойти в начале лечения или при переходе с лечения другими препаратами. После приема первой дозы или при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

последующем повышении дозы рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами, работы с механизмами в течение нескольких часов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл включает нежелательные реакции, возникающие на фоне артериальной гипотензии и/или гиповолемии в силу увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызывать постоянный «сухой» кашель, в то время как действующее вещество гидрохлоротиазид может ухудшить метаболизм глюкозы, липидов и мочевой кислоты. Два действующих вещества оказывают противоположное влияние на содержание калия в плазме крови. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек или анафилактическую реакцию, нарушение функции почек или печени, панкреатит, тяжелые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечисляются нежелательные эффекты, возникновение которых возможно при применении препарата Амприлан НЛ, его действующих веществ (рамиприла и гидрохлоротиазида), других ингибиторов АПФ или других диуретиков, подобных гидрохлоротиазиду, которые приводятся в соответствии с классификацией частоты развития побочных эффектов, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В каждой группе частота встречаемости нежелательных эффектов представлена в порядке уменьшения серьезности.

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	**Часто**	**Нечасто**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	-	Уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества эритроцитов в периферической	-	Угнетение костномозгового кроветворения, нейтропения, включая агранулоцитоз,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

		крови, снижение гемоглобина, гемолитическая анемия, уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови		панцитопению, эозинофилию Гемоконцентрация вследствие гиповолемии
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	-	Анафилактические или анафилактоидные реакции на рамиприл или анафилактическая реакция на гидрохлоротиазид, повышение титра антинуклеарных антител
Эндокринные нарушения	-	-	-	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания	Неадекватный контроль сахарного диабета, снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации глюкозы в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, обострение подагры,	Анорексия, снижение аппетита Снижение содержания калия в плазме крови, жажда (препарат содержит гидрохлоротиазид)	Повышение содержания калия в плазме крови (препарат содержит рамиприл)	Снижение содержания натрия в плазме крови Глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, дегидратация (препарат содержит гидрохлоротиазид)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

	повышение концентрации общего холестерина и/или триглицеридов в плазме крови (препарат содержит гидрохлоротиазид)			
Психические нарушения	-	Депрессивное настроение, апатия, тревога, нервозность, нарушения сна, включая сонливость	-	Спутанность сознания, беспокойство, нарушение внимания
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезия, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения кожных покровов, дисгевзия, агевзия	-	Ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, нарушение психомоторных реакций, паросмия
Нарушения со стороны органа зрения	-	Нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит	-	Ксантопсия, уменьшение продукции слезной жидкости (препарат содержит гидрохлоротиазид) Острая закрытоугольная глаукома (препарат содержит гидрохлоротиазид) Хориоидальный выпот (препарат содержит гидрохлоротиазид)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	-	Звон в ушах	-	Снижение слуха
Нарушения со стороны сердца	-	Ишемия миокарда, включая стенокардию, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки	-	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	-	Артериальная гипотензия, ортостатическое снижение АД, синкопе, ощущение «приливов» крови к коже лица	-	Тромбоз в случае тяжелой гиповолемии, стеноз сосудов, нарушение кровообращения, синдром Рейно, васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Непродуктивный «сухой» кашель вследствие раздражения, бронхит	Синусит, одышка, заложенность носа	ОРДС	Бронхоспазм, включая обострение бронхиальной астмы Аллергический альвеолит, некардиогенный отек легких (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Желудочно-кишечные нарушения	-	Воспаление ЖКТ, нарушения пищеварения, чувство дискомфорта в области живота, диспепсия, гастрит, тошнота, запор Гингивит (препарат содержит гидрохлоротиазид)	Рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, боль в эпигастрии, сухость слизистой	Панкреатит (в исключительных случаях при применении ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи с летальным исходом), повышение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

			оболочки полости рта	активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника Сиаладенит (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	Холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях были зарегистрированы случаи с летальным исходом), повышение активности «печеночных» ферментов и/или концентрации связанного/конъюгированного билирубина в плазме крови Калькулезный холецистит (препарат содержит гидрохлоротиазид)	-	Острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, повреждение клеток печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Ангионевротический отек: в исключительных случаях обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического	-	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

		отека может привести к летальному исходу; псориазоподобный дерматит, повышенное потоотделение, кожная сыпь, в частности макулопапулезная кожная сыпь, кожный зуд, алопеция		псориаза, эксфолиативный дерматит, реакция фотосенсибилизации, онихолизис, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, крапивница СКВ (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	-	Миалгия	-	Артралгия, мышечные спазмы Мышечная слабость, скелетно-мышечная ригидность, тетания (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Нарушение функции почек, включая ОПН, увеличение диуреза, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	Ухудшение уже существующей протеинурии Интерстициальный нефрит (препарат содержит гидрохлоротиазид)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	Преходящая эректильная дисфункция	-	Снижение либидо, гинекомастия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость, астения	Боль в груди, повышение температуры тела	-	-

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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возможно развитие стойкого увеличения количества выделяемой мочи, выраженной периферической вазодилатации (с выраженным снижением АД, развитием шока), брадикардии, нарушений водно-электролитного баланса, почечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, угнетения сознания, вплоть до развития комы, церебральных судорог, парезов и паралитической кишечной непроходимости.

У пациентов с нарушением оттока мочи (например, при гиперплазии предстательной железы) обильный диурез может спровоцировать острую задержку мочи с перерастяжением мочевого пузыря.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Лечение

При возможности в течение первых 30 минут следует провести промывание желудка, дать принять адсорбенты, сульфат натрия. В случае развития стойкого снижения АД в дополнение к терапии, направленной на восполнение ОЦК и электролитов, показано введение агонистов альфа$_1$-адренергических рецепторов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться имплантация временного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и содержание электролитов в сыворотке крови.

Отсутствует опыт, касающийся эффективности форсированого диуреза, изменения pH мочи, гемофильтрации или гемодиализа для ускорения выведения рамиприла и рамиприлата. Гидрохлоротиазид может выводиться с помощью гемодиализа. Если все же предполагается провести гемодиализ или гемофильтрацию, следует принимать во внимание опасность развития анафилактоидных реакций при применении высокопроточных мембран и не использовать их (см. разделы 4.3., 4.4., 4.5.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы АПФ, комбинации; ингибиторы АПФ и диуретики

Код АТХ: C09BA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Амприлан НЛ является комбинацией ингибитора АПФ, также называемого дипептидилкарбоксидипептидаза I, кининаза II – рамиприла и тиазидного диуретика – гидрохлоротиазида. Рамиприл и гидрохлоротиазид применяются в монотерапии или одновременно в качестве гипотензивных средств.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазидные диуретики ингибируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах почек в приблизительно эквивалентных количествах. Увеличение почечной экскреции этих ионов сопровождается увеличением количества мочи (за счет осмотического связывания воды). Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови, увеличивает активность ренина в плазме крови и секрецию альдостерона. Экскреция ионов калия и магния увеличивается, а экскреция мочевой кислоты уменьшается. При приеме в высоких дозах гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию бикарбонатов, при длительном приеме уменьшает экскрецию кальция.

Предполагаемыми механизмами антигипертензивного действия гидрохлоротиазида

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

являются изменение баланса натрия, уменьшение количества внеклеточной жидкости и объема плазмы крови, изменение резистентности почечных сосудов, а также уменьшение реакции сосудов на норэпинефрин (норадреналин) и ангиотензин II. После приема гидрохлоротиазида внутрь начало диуреза (выведение воды и солей) приходится на первые 2 часа после его приема, максимальный эффект достигается примерно за 3–6 часов, действие сохраняется около 6–12 часов. Для развития антигипертензивного действия требуется несколько дней приема гидрохлоротиазида (3–4 дня), после прекращения приема его антигипертензивное действие может сохраняться до 1 недели.

При длительном лечении снижение АД достигается при применении меньших доз, в сравнении с дозами, необходимыми для достижения диуретического эффекта. Антигипертензивное действие сопровождается небольшим повышением СКФ, сопротивления сосудов почек и активности ренина в плазме крови. Тиазидные диуретики неэффективны при показателях КК ≤ 30 мл/мин.

Тиазидные диуретики могут подавлять лактацию.

Рамиприл

Рамиприл и в значительно большей степени активный метаболит рамиприла – рамиприлат, образующийся под влиянием ферментов печени (ферментов, катализирующих гидролиз сложных эфиров), являются длительно действующими ингибиторами АПФ (см. раздел 5.2.). В плазме крови и тканях АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и распад активного сосудорасширяющего вещества – брадикинина. Поэтому при применении рамиприла уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД, а также способствует кардиопротективному действию рамиприла. Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в плазме крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие. Предполагается, что с повышением сывороточной активности брадикинина также частично связано возникновение некоторых нежелательных реакций (например, «сухой» кашель).

Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в сыворотке крови. В связи с наличием отрицательной обратной связи между активностью ангиотензина II и секрецией ренина, снижение активности ангиотензина II приводит к повышению активности ренина в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла вызывает снижение АД в положении «лежа» и «стоя» без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Прием рамиприла приводит к значительному уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), как правило, не вызывая изменений почечного кровотока и СКФ.

После приема рамиприла внутрь начало антигипертензивного действия наступает через 1–2 часа, а максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3–6 часов и сохраняется в течение 24 часов. При курсовом приеме полное антигипертензивное действие рамиприла развивается обычно к 3–4 неделе его постоянного приема. Антигипертензивное действие рамиприла сохраняется при длительном приеме в рекомендуемых дозах. Синдром «отмены» не наблюдается при прекращении приема рамиприла.

При длительном применении у пациентов с артериальной гипертензией рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда и сосудистой стенки. Ингибиторы АПФ эффективны также и у пациентов с артериальной гипертензией с низкой активностью ренина в плазме крови.

В среднем антигипертензивное действие ингибиторов АПФ менее выражено у пациентов негроидной расы (особенно с низкой активностью ренина в плазме крови) по сравнению с пациентами других рас. Рамиприл увеличивает чувствительность тканей к инсулину и благоприятно влияет на обмен углеводов и липидов, увеличивает концентрацию фибриногена, снижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует синтез тканевого активатора профибринолиза (плазминогена), способствуя тромболизису.

У пациентов с диабетической и недиабетической клинически выраженной нефропатией рамиприл снижает скорость прогрессирования почечной недостаточности, а на доклинической стадии диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает альбуминурию.

Клиническая эффективность и безопасность

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида

В клинических исследованиях применение данной комбинации приводило к более выраженному снижению АД, чем при применении любого из препаратов отдельно. При одновременном применении рамиприла и гидрохлоротиазида наблюдается тенденция к предотвращению потери ионов калия, связанной с применением этих диуретиков, предположительно, за счет блокады РААС. Применение комбинации ингибитора АПФ и тиазидного диуретика вызывает синергический эффект, а также снижает риск развития гипокалиемии, вызываемой применением диуретика отдельно.

Двойная блокада РААС

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В исследованиях было показано отсутствие значимого положительного эффекта в отношении исходов со стороны почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертности, в то же время наблюдалось повышение риска развития гиперкалиемии, ОПН и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства препаратов, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и АРА II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и АРА II противопоказано применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

После приема внутрь абсорбция и биодоступность гидрохлоротиазида составляет около 70 %.

Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %.

При приеме внутрь 12,5 мг гидрохлоротиазида максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,5–4 часа и составляет 70 нг/мл, а при приеме внутрь 25 мг гидрохлоротиазида C_{max} в плазме крови достигается через 2–5 часов и составляет 142 нг/мл. Гидрохлоротиазид незначительно метаболизируется в печени, и у него не выявлено индуцирующей или ингибирующей систему цитохрома Р450 активности.

Гидрохлоротиазид выводится практически полностью (более 95 %) почками в неизмененном виде. 50–70 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов.

Период полувыведения (T½) гидрохлоротиазида из организма составляет 5–6 часов. При почечной недостаточности выведение замедляется, и T½ удлиняется. Почечный клиренс гидрохлоротиазида тесно связан с КК. У пациентов с СКФ менее 10 мл/мин только 10 % принятой дозы обнаруживается в моче. Гидрохлоротиазид в небольших количествах экскретируется в грудное молоко. При циррозе печени не наблюдалось изменений фармакокинетики гидрохлоротиазида.

Рамиприл

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50–60 %). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом в печени путем гидролиза), необходимому для образования единственного активного метаболита – рамиприлата, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает сывороточную активность рамиприла. T½ рамиприла составляет приблизительно 1 час. Кроме рамиприлата в результате метаболизма рамиприла образуется фармакологически неактивный дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

с глюкуроновой кислотой. Рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

В результате абсорбции и метаболизма/активации рамиприла его биодоступность после приема внутрь колеблется от 15 % (для дозы 2,5 мг) до 28 % (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита – рамиприлата – после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45 % (по сравнению с его в/в введением в тех же дозах).

После приема рамиприла внутрь C_{max} в плазме крови рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 час и 2–4 часа соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: первоначальная фаза распределения и выведения с T½ рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с T½ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и T½ рамиприлата, составляющим приблизительно 4–5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла в дозе 2,5 мг и более, равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня от начала лечения. При курсовом применении рамиприла «эффективный» T½, важный для выбора режима дозирования, в зависимости от дозы составляет 13–17 часов.

Связь с белками плазмы крови составляет для рамиприла приблизительно 73 %, а для рамиприлата – приблизительно 56 %.

После в/в введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и 500 л соответственно.

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39 % радиоактивности выводится через кишечник и около 60 % – почками. После в/в введения рамиприла 50–60 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После в/в введения рамиприлата около 70 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при в/в введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится, минуя почки (50 % и 30 % соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выводятся почками и выделяются в желчь в течение первых 24 часов после приема внутрь.

Приблизительно 80–90 % метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. На долю рамиприла глюкуронида и рамиприла дикетопиперазина приходится приблизительно 10–20 %, а концентрация в моче

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2 %.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.

У добровольцев пожилого возраста (65–76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата подобна таковой у лиц более молодого возраста.

При нарушениях функции почек (КК < 60 мл/мин) выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени (при приеме рамиприла в высоких дозах – 10 мг) приводит к замедлению перехода рамиприла в активный рамиприлат, а также к замедлению выведения рамиприлата.

У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с сердечной недостаточностью после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5–1,8-кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

Прием антацидов, содержащих магния и/или алюминия гидроксид, не влияет на биодоступность и фармакокинетику рамиприла.

Комбинация гидрохлоротиазид + рамиприл

Установлено, что рамиприл и гидрохлоротиазид не влияют на фармакокинетику (C_{max} в плазме крови и AUC) и, соответственно, на биодоступность друг друга при их совместном приеме внутрь, как в виде монопрепаратов, так и в составе комбинированного препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Крахмал прежелатинизированный

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 2, 4, 8, 12, 14 блистеров (по 7 таблеток) или по 3, 6, 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.08.2025 № 19765
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002509)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 9 июня 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амприлан НЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.