

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

RAMIZEC® КОМ

(RAMiZES COM)

Склад:

діючі речовини: раміприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить раміприлу у перерахуванні на 100 % суху речовину 5 мг і гідрохлоротіазиду у перерахуванні на 100 % суху речовину 12,5 мг або раміприлу у перерахуванні на 100 % суху речовину 10 мг і гідрохлоротіазиду у перерахуванні на 100 % суху речовину 12,5 мг, або раміприлу у перерахуванні на 100 % суху речовину 10 мг і гідрохлоротіазиду у перерахуванні на 100 % суху речовину 25 мг;

допоміжні речовини:

5 мг/12,5 мг та 10 мг/25 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна силікатизована; заліза оксид червоний (Е 172); кросповідон; гіпромелоза; магнію стеарат;

10 мг/12,5 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна силікатизована; заліза оксид червоний (Е 172); заліза оксид жовтий (Е 172); кросповідон; гіпромелоза; магнію стеарат.

Лікарська форма. таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг/12,5 мг: таблетки круглої форми, з плоскою поверхнею з фаскою і рискою з одного боку, світло-рожевого кольору. На поверхні допускаються вкраплення.

10 мг/12,5 мг: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею з рискою з одного боку, світло-оранжевого кольору зі слабким рожевим відтінком. На поверхні допускаються вкраплення.

10 мг/25 мг: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею з фаскою і рискою з одного боку, світло-рожевого кольору. На поверхні допускаються вкраплення.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ С09В А05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Раміприл. Раміприлат, активний метаболіт проліків-раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксипептидази I (також відомий як АПФ або кіназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, активну судинозвужувальну речовину, та розщеплення брадикініну, який є активним вазодилататором. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадикініну призводить до розширення судин.

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

Гідрохлоротіазид. Гідрохлоротіазид – це тіазидний діуретик. Що стосується тіазидних діуретиків, то механізм їх антигіпертензивної дії поки що остаточно не з'ясований. Вони пригнічують реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних канальцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується збільшенням сечоутворення (внаслідок осмотичного зв'язування води). Виведення калію та магнію також збільшується, тоді як виведення сечової кислоти зменшується. Можливі механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду полягають у зміні натрієвого балансу, зменшенні об'єму позаклітинної рідини і плазми крові, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

Фармакодинаміка.

Раміприл. Застосування раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Зазвичай значних змін ниркового плазматокру або швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) не відбувається. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосування раміприлу призводить до зниження артеріального тиску як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає приблизно через 1-2 години після перорального прийому одноразової дози препарату. Максимальний ефект після перорального прийому одноразової дози зазвичай настає через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому одноразової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

При тривалому лікуванні із застосуванням раміприлу максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 3-4 тижні. Доведено, що при довготривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

Гідрохлоротіазид. Що стосується гідрохлоротіазиду, то початок діуретичного ефекту настає приблизно через 2 години і триває протягом 6-12 годин, а максимальний ефект досягається через 4 години.

Антигіпертензивний ефект настає через 3-4 дні лікування і може тривати протягом 1 тижня після завершення лікування.

Антигіпертензивний ефект супроводжується незначним збільшенням ШКФ, судинного опору

ниркового русла та активності реніну у плазмі крові.

Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду. У процесі клінічних досліджень було встановлено, що застосування цієї комбінації призводить до більш значного зниження артеріального тиску, ніж застосування кожної з діючих речовин окремо. Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду зменшує втрату калію, яка супроводжує діуретичний ефект, імовірно, внаслідок пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Комбінування інгібітора АПФ з тiazидним діуретиком виявляє синергічний ефект, а також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої застосуванням самого діуретика.

Клінічна ефективність та безпека

Артеріальна гіпертензія легкого або середнього ступеня тяжкості. Ефективність раміприлу та гідрохлоротіазиду була продемонстрована у двох дослідженнях, в яких брали участь пацієнти з есенціальною артеріальною гіпертензією легкого або середнього ступеня тяжкості. Метою першого дослідження (534 пацієнти) був пошук оптимальної дози шляхом порівняння раміприлу (у дозах від 2,5 мг до 10 мг) та гідрохлоротіазиду (у дозах 12,5 мг або 25 мг), які застосовували окремо та у комбінації. Досліджувані препарати застосовували протягом 6 тижнів після 2–4-тижневої початкової фази, під час якої пацієнти приймали плацебо. Ефективність оцінювали за показником зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи на спині та у положенні стоячи за період від закінчення початкової фази з прийомом плацебо до кінцевої точки дослідження (останнє вимірювання для кожного пацієнта). Було підтверджено, що ефективною антигіпертензивною дозою раміприлу є 10 мг. Комбінована терапія раміприлом і гідрохлоротіазидом забезпечувала статистично значущо більше зниження артеріального тиску порівняно з раміприлом або гідрохлоротіазидом як монотерапією ($p < 0,05$ для більшості порівнянь); раміприл у дозі 10 мг був більш ефективним при застосуванні у комбінації з гідрохлоротіазидом у дозі 12,5 мг або 25 мг, ніж як монотерапія. У цілому найбільше середнє зниження систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) досягалося при застосуванні раміприлу в дозі 5 мг або 10 мг у комбінації з гідрохлоротіазидом у дозі 12,5 мг або 25 мг.

Друге дослідження (192 пацієнти) було подвійно сліпим, рандомізованим дослідженням у паралельних групах із 4-тижневим початковим періодом, під час якого пацієнти приймали плацебо, та наступними 12 тижнями активного лікування. Під час перших 6 тижнів фази активного лікування пацієнти отримували як монотерапію або раміприл у дозі 10 мг, або гідрохлоротіазид у дозі 50 мг. Ефективність визначали шляхом вимірювання САТ і ДАТ у положенні пацієнта лежачи на спині та у положенні стоячи. Ефективність лікування визначали за рівнем ДАТ у положенні лежачи на спині та у положенні стоячи ≤ 90 мм рт. ст. на кінець першої фази монотерапії. Під час другої фази активного лікування пацієнти, у яких не спостерігався ефект після застосування лікарського засобу на кінець 6-тижневої фази монотерапії, отримували нефіксовану комбінацію раміприлу в дозі 10 мг та гідрохлоротіазиду в дозі 50 мг. На кінець першої 6-тижневої фази монотерапії середнє зниження САТ у положенні лежачи на спині становило 15,5 мм рт. ст. в групі застосування гідрохлоротіазиду у дозі 50 мг і 11,1 мм рт. ст. в групі застосування раміприлу у дозі 10 мг; відповідні значення САТ у положенні пацієнта стоячи становили 14,5 і 8,4 мм рт. ст. Середнє зниження ДАТ у положенні лежачи на спині становило 10,7 мм рт. ст. в групі застосування гідрохлоротіазиду у дозі 50 мг і 9,0 мм рт. ст. в групі застосування раміприлу у дозі 10 мг; відповідні значення ДАТ у положенні стоячи становили 11,3 і 7,9 мм рт. ст. Рівень відповіді через 6 тижнів лікування становив 52,1 % в групі застосування гідрохлоротіазиду у дозі 50 мг і 37,7 % в групі застосування раміприлу у

дозі 10 мг (точний критерій Фішера, $p=0,061$). Зі 49 пацієнтів, у яких не спостерігався ефект лікування на кінець 6-тижневої фази монотерапії раміприлом у дозі 10 мг, у 21 пацієнта (42,9 %) ефект лікування спостерігався після додавання до цієї дози раміприлу 50 мг гідрохлоротіазиду. Подібним чином, з 35 пацієнтів, які не відповіли на лікування на кінець 6-тижневої фази монотерапії гідрохлоротіазидом у дозі 50 мг, 13 (37,1 %) відповіли на лікування після додавання до цієї дози гідрохлоротіазиду 10 мг раміприлу.

Дослідження HOPE. Крім антигіпертензивного ефекту, раміприл у дозі 10 мг виявляє сприятливий захисний ефект для серцево-судинної системи та нирок, що не залежить від зниження артеріального тиску.

Було проведено плацебо-контрольоване дослідження профілактичних властивостей препарату (дослідження HOPE), у якому раміприл додавався до стандартної терапії більше ніж у 9200 пацієнтів. У це дослідження були включені пацієнти з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань внаслідок або атеротромботичного серцево-судинного захворювання (наявності в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювання периферичних судин), або цукрового діабету, які мають принаймні один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень загального холестерину, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності або тютюнопаління).

Дослідження показало, що раміприл статистично значуще знижує частоту інфаркту міокарда та летальних наслідків внаслідок серцево-судинних захворювань та інсульту (події комбінованої первинної кінцевої точки), як при монотерапії, так і у комбінаціях.

Таблиця 1

Дослідження HOPE: основні результати

Показники	Раміприл, % (N=4645)	Плацебо, % (N=4652)	Відносний ризик (95 % довірчий інтервал (ДІ))	значення p
Події комбінованої первинної кінцевої точки	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
Інфаркт міокарда	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Смерть внаслідок серцево- судинних причин	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Інсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Вторинні кінцеві точки				
Смерть внаслідок будь-якої причини	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Потреба у реваскуляризації	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	Статистично незначуще
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Ускладнення цукрового діабету	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Подвійна блокада РААС. У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (дослідження впливу телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом на

загальну кінцеву точку) і VA NEPHRON-D (дослідження діабетичної нефропатії у донорів)] вивчалось застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводилося у пацієнтів із серцево-судинними чи цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом 2-го типу із супутніми ознаками ураження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D взяли участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

У процесі цих досліджень не зафіксовано значущих переваг комбінованої терапії щодо ниркових і/або серцево-судинних захворювань та летальних наслідків, в той час як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. Зважаючи на подібні фармакодинамічні характеристики цих препаратів, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II.

У зв'язку з цим інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

У дослідженні ALTITUDE (вивчення впливу аліскірену на стан пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) оцінювали переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. У групі прийому аліскірену порівняно з групою прийому плацебо була зафіксована кількісно більша частота летальних випадків через серцево-судинні причини та інсульт, а також підвищення частоти серйозних побічних реакцій (гіперкаліємії, артеріальної гіпотензії і дисфункції нирок).

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). На підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено взаємозв'язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71533 пацієнти з базальноклітинною карциномою (БКК) та 8629 пацієнтів із плоскоклітинною карциномою (ПКК), яким відповідали 1430833 і 172 462 пацієнти у контрольній групі відповідно. При високому рівні застосування гідрохлоротіазиду (сукупна доза ≥ 50000 мг) виявлено скориговане відношення шансів (ВШ) 1,29 (95 % ДІ: 1,23-1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) для ПКК. Як для БКК, так і для ПКК спостерігався чіткий взаємозв'язок між сукупною дозою та ефектом. Інше дослідження продемонструвало наявність можливого взаємозв'язку між раком губи (ПКК) та застосуванням гідрохлоротіазиду: було виявлено 633 пацієнти з раком губи на 63067 пацієнтів у контрольній групі (використовувалася стратегія вибірки з урахуванням ризику). Залежність ефекту від сукупної дози була продемонстрована за допомогою скоригованого ВШ, яке становило 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6). ВШ збільшувалося до [3,9 \(3,0-4,9\)](#) при застосуванні високої сукупної дози гідрохлоротіазиду (~25000 мг) і до [7,7 \(5,7-10,5\)](#) при застосуванні найвищої сукупної дози препарату (~100000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Раміприл

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація раміприлу у плазмі крові досягається протягом

1 години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, всмоктування становить щонайменше 56 %, і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому препарату у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальна концентрація у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягається через 2-4 години після прийому раміприлу. Після застосування звичайних доз раміприлу 1 раз на добу рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові досягається приблизно через 4 дні лікування.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 73 % для раміприлу та 56 % для раміприлату.

Метаболізм. Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату та до дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти і глюкуронідів раміприлу й раміприлату.

Виведення. Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. Через потужне насичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію зі зв'язку з ферментом раміприлат має пролонговану термінальну фазу виведення при дуже низьких концентраціях у плазмі крові. Ефективний період напіввиведення раміприлу після прийому повторних доз 5-10 мг раміприлу 1 раз на добу становить 13-17 годин і довше при застосуванні нижчих доз (1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є насичувальною. Після перорального прийому одноразової дози раміприлу ані раміприл, ані його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

Пацієнти з порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушеннями функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації раміприлату у плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушеннями функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається повільніше через зниження активності печінкових естераз. У таких пацієнтів спостерігається збільшення рівня раміприлу у плазмі крові. Однак максимальна концентрація раміприлату у плазмі крові цих пацієнтів не відрізнялася від такої в осіб із нормальною функцією печінки.

Гідрохлоротіазид

Всмоктування. Після перорального прийому зі шлунково-кишкового тракту всмоктується 70 % гідрохлоротіазиду. Максимальна концентрація гідрохлоротіазиду у плазмі крові досягається протягом 1,5-5 годин.

Розподіл. Для гідрохлоротіазиду зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 40 %.

Метаболізм. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у дуже незначних кількостях.

Виведення. Гідрохлоротіазид виводиться нирками практично повністю (> 95 %) у незміненому

вигляді; 50-70 % одноразової дози виводиться впродовж 24 годин. Період напіввиведення становить 5-6 годин.

Пацієнти з порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушеннями функції нирок ниркова екскреція гідрохлоротіазиду знижена, а нирковий кліренс гідрохлоротіазиду пропорційний кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб зі здоровими нирками.

Пацієнти з порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не зазнає суттєвих змін.

Не проводилося жодних досліджень фармакокінетики гідрохлоротіазиду у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Раміприл та гідрохлоротіазид. Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливало на їхню біодоступність. Комбінований препарат може вважатися біоеквівалентним до препаратів, які містять окремі діючі речовини.

Доклінічні дані з безпеки. У щурів та мишей застосування комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду у дозах до 10000 мг/кг маси тіла не призводило до виникнення гострих токсичних явищ. Дослідження із введенням повторних доз щурам та мавпам продемонстрували лише виникнення порушень електролітного балансу. Дослідження мутагенності та канцерогенності цієї комбінації не проводилися, оскільки дослідження окремих компонентів не виявили жодних ризиків. Дослідження репродуктивної токсичності продемонстрували, що комбінація є дещо більш токсичною, ніж будь-яка з діючих речовин, взята окремо, однак жодне з досліджень не продемонструвало тератогенних ефектів цієї комбінації.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ, гідрохлоротіазиду, інших тіазидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).
- Артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани.

- Одночасне застосування зі сакубітрілом/валсартаном (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).
- Одночасне застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад, поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Значний двобічний стеноз ниркових артерій або одnobічний стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз.
- Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).
- Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Анурія.
- Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.
- Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічні дослідження продемонстрували, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких побічних реакцій, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та порушення функції нирок (у тому числі розвиток гострої ниркової недостатності), порівняно із застосуванням лише одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Протипоказані комбінації

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Лікування раміприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Застосування сакубітрилу/валсартану потрібно розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози препарату Рамізес[®] Ком.

Методи екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, мембран із поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату – з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або застосування антигіпертензивних засобів іншого класу.

Комбінації, що потребують особливої обережності

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм та комбінацію фіксованих доз зі сульфаметоксазолом, такролімус, циклоспорин). Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші діючі речовини, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь у високих дозах, баклофен, альфузозин, доксazosин, празозин, тамсулозин, теразозин). Можливе збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші діючі речовини (наприклад, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу. Рекомендується регулярно контролювати артеріальний тиск. Крім того, гідрохлоротіазид може послаблювати ефект симпатоміметиків-вазопресорів.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть змінити картину крові. Підвищена імовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Солі літію. Оскільки інгібітори АПФ здатні зменшити екскрецію літію, це може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно регулярно контролювати рівень літію у плазмі крові. При одночасному застосуванні тіазидних діуретиків може підвищуватися ризик токсичності літію та збільшуватися вже підвищений такий ризик, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ. Тому не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію раміприл/гідрохлоротіазид та літій.

Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін. Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид здатен послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Рамізес[®] Ком. Також одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком порушення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Пероральні антикоагулянти. При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом антикоагулянтний ефект може послаблюватися.

Кортикостероїди, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин В, карбеноксолон, вживання великої кількості локриці, проносні засоби (при тривалому застосуванні) та інші калійуретичні препарати або діючі речовини, які зменшують кількість калію у плазмі крові. Підвищений ризик виникнення гіпокаліємії.

Препарати наперстянки, діючі речовини, що здатні збільшувати тривалість інтервалу QT, антиаритмічні засоби. При наявності порушень електролітного балансу (наприклад, гіпокаліємії, гіпомагніємії) проаритмічні ефекти можуть посилюватися, а антиаритмічні ефекти – послаблюватися.

Лікарські засоби, на ефект яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові.

Рекомендується періодичний контроль рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид застосовують одночасно з препаратами, на ефект яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та з нижченаведеними препаратами, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що спричиняє розвиток піруетної тахікардії:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Метилдопа. Можливий гемоліз.

Холестирамін або інші іонообмінні смоли, які застосовують внутрішньо. Порушення абсорбції гідрохлоротіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати щонайменше за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування цих препаратів.

Курареподібні м'язові релаксанти. Можливе посилення та збільшення тривалості дії м'язових релаксантів.

Солі кальцію та препарати, що збільшують рівень кальцію у плазмі крові. При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можливе збільшення концентрації кальцію у плазмі крові, тому необхідно ретельно контролювати рівень кальцію у плазмі крові.

Карбамазепін. Існує ризик виникнення гіпонатріємії внаслідок посилення ефекту

гідрохлоротіазиду.

Контрастні речовини, що містять йод. У разі дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо у разі введення значних доз контрастної речовини, що містить йод.

Пеніцилін. Екскреція гідрохлоротіазиду відбувається у дистальних канальцях нефрону, через що екскреція пеніциліну знижується.

Хінін. Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

Інгібітори mTOR (мішені рапаміцину у ссавців) або вілдагліптин. Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ та інгібітори mTOR (наприклад, темсиролімум, еверолімум, сиролімум) або вілдагліптин. Слід дотримуватися обережності на початку такої терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин. Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

Інгібітори неприлізину. Повідомлялося про збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібітора неприлізину, наприклад рацекадотрилу (див. розділ «Особливості застосування»).

Саліцилати. При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

Алкоголь. Раміприл може призводити до підвищеної вазодилатації і таким чином потенціювати ефект алкоголю.

Алкоголь, барбітурати, наркотики або антидепресанти. Можуть посилювати ортостатичну артеріальну гіпотензію.

Сіль. Можливе ослаблення антигіпертензивного ефекту препарату при збільшенні споживання солі.

Бета-блокатори та діаксозид. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами підвищує ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

Амантадин. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, збільшують ризик побічних реакцій, спричинених амантадином.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін). Можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, але не тією мірою, яка виключила б їх застосування.

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол). Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може виникнути необхідність у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден). Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунка біодоступність діуретиків тіазидного типу зростає.

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів

Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Специфічна гіпосенсибілізація. Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження лікування інгібітором АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II є абсолютно необхідним, пацієнток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого у період вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та, у разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Подвійна блокада РААС. Існують доказові дані на користь того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (у тому числі розвиток гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, вона має застосовуватися лише під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії

Пацієнти з підвищеною активністю РААС. У пацієнтів з підвищеною активністю РААС існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та порушення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначають уперше або вперше підвищують дозу. Підвищення активності РААС, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;

- з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою обструкцією шляхів притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад, зі стенозом аортального або мітрального клапана);
- з одnobічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- з існуючою або можливою нестачею рідини або електролітів (включаючи пацієнтів, які отримують діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують великі хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що можуть спричинити артеріальну гіпотензію.

Перед початком лікування зазвичай рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючі заходи слід ретельно зважити з точки зору ризику перевантаження об'ємом).

У пацієнтів із порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Рамізес[®] Ком може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною, тому під час лікування цих хворих необхідно виявляти особливу обережність.

Хірургічне втручання. Якщо це можливо, то лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у разі гострої артеріальної гіпотензії. У початковій фазі лікування пацієнт потребує ретельного медичного нагляду.

Первинний гіперальдостеронізм. Комбінація раміприл гідрохлоротіазид не є препаратом вибору при лікуванні первинного гіперальдостеронізму. Проте, якщо раміприл гідрохлоротіазид застосовувати пацієнту з первинним гіперальдостеронізмом, необхідно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти із захворюваннями печінки. У пацієнтів із захворюваннями печінки порушення електролітного балансу, що виникають внаслідок лікування діуретиками, такими як гідрохлоротіазид, можуть призвести до розвитку печінкової енцефалопатії.

При печінкових розладах та у разі прогресуючих захворювань печінки тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестаз, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Контроль функції нирок. Функцію нирок потрібно контролювати до і під час проведення лікування та відповідним чином коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Пацієнти з порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»)

потребують особливо ретельного контролю. Існує ризик порушення функції нирок, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадження нирки, з ураженням ниркових судин, у тому числі в пацієнтів із гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. У пацієнтів із захворюваннями нирок тіазиди можуть спровокувати появу уремії. У пацієнтів із порушеннями функції нирок можуть виникати кумулятивні ефекти діючих речовин. Якщо прогресування ниркової дисфункції стає очевидним, на що вказує збільшення кількості залишкового азоту, то слід ретельно зважити питання продовження лікування. Потрібно врахувати можливість припинення лікування діуретиком (див. розділи «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»).

Порушення електролітного балансу. Як і в усіх пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, необхідно регулярно через відповідні проміжки часу вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз).

Хоча при застосуванні тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування раміприлу може зменшити гіпокаліємію, спричинену діуретиком. Ризик виникнення гіпокаліємії є найвищим у пацієнтів з цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, у пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікування кортикостероїдами та АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Впродовж першого тижня лікування слід визначити початковий рівень калію у плазмі крові. При виявленні зниженого рівня калію необхідно провести корекцію.

Може виникнути дилуційна гіпонатріємія. У пацієнтів з низьким рівнем натрію спочатку можуть бути відсутні будь-які симптоми, тому дуже важливим є регулярне визначення кількості натрію. У пацієнтів літнього віку та пацієнтів з цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше.

Було продемонстровано, що тіазиди збільшують виведення магнію зі сечею, що може призвести до гіпомагнезіємії.

Контроль вмісту електролітів: гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Рамізес[®] Ком, виникала гіперкаліємія. До групи ризику розвитку гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (віком від 70 років), пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом або ті, хто приймає солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, пацієнти із такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація або метаболічний ацидоз. Якщо показано одночасне застосування зазначених вище препаратів, рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контроль вмісту електролітів: гіпонатріємія. У окремих пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався розвиток синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ) з подальшим виникненням гіпонатріємії. Рекомендується регулярно перевіряти рівень натрію в сироватці крові у хворих літнього віку та у інших пацієнтів з ризиком розвитку гіпонатріємії.

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із захворюваннями печінки порушення електролітного балансу, що виникає внаслідок лікування діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом, може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії. У разі виникнення печінкової енцефалопатії лікування слід негайно відмінити.

Гіперкальціємія. Гідрохлоротіазид стимулює реабсорбцію кальцію у нирках, що може призвести до виникнення гіперкальціємії. Це може спотворювати результати тестів, які проводять з метою дослідження функції паращитовидних залоз.

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). Цей ризик може бути вищим у пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що здатні викликати ангіоневротичний набряк, такі як інгібітори mTOR (мішені рапаміцину у ссавців) (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус), інгібітори ДПП-4 (дипептидилпептидази-4) (вілдагліптин та, можливо, саксагліптин або лінагліптин) або інгібітори неприлізину, такі як рацекадотрил. Комбіноване лікування раміприлом та сакубітрілом/валсартаном протипоказане через ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом Рамізес[®] Ком слід негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом принаймні 12-24 годин і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Рамізес[®] Ком, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них). Після припинення прийому інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали.

Анафілактичні реакції під час гіпосенсибілізації. При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням гіпосенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Рамізес[®] Ком.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити на початку лікування та у разі порушення функції нирок, а також у пацієнтів із супутнім колагенозом (наприклад, зі системним червоним вовчаком або склеродермією) та у тих, хто одночасно приймає інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт із дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоматика характеризується гострим початком зниження гостроти зору або болю в очах і у типових випадках розвивається протягом періоду від кількох годин до кількох тижнів від початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору. Первинні лікувальні заходи передбачають відміну гідрохлоротіазиду якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається після цього неконтрольованим, необхідне негайне медикаментозне або хірургічне втручання. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми належать застосування сульфаніламідів в анамнезі або алергія на пеніцилін.

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ значно частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути зумовлено тим, що у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

Спортсмени. Гідрохлоротіазид може дати позитивний результат при проведенні допінг-тесту.

Метаболічні та ендокринні ефекти. Лікування тіазидами може спричинити порушення толерантності до глюкози. У деяких випадках пацієнтам із цукровим діабетом може бути потрібна корекція дози інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. При лікуванні тіазидами латентна форма цукрового діабету може перерости у маніфестну.

Терапія тіазидними діуретиками може супроводжуватися підвищенням рівня холестерину та тригліцеридів. У деяких хворих застосування тіазидних діуретиків може спровокувати розвиток гіперурикемії або гострого нападу подагри.

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Зазвичай цей кашель є непродуктивним, тривалим і зникає після припинення лікування. При диференційній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). У двох епідеміологічних дослідженнях, заснованих на даних Національного реєстру онкологічних захворювань Данії, було виявлено підвищений ризик розвитку НМРШ (ББК і ПКК) при збільшенні сукупної дози гідрохлоротіазиду. Можливим механізмом розвитку НМРШ може бути фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду.

Пацієнтам, які приймають гідрохлоротіазид, слід повідомити про ризик розвитку НМРШ і порадити регулярно перевіряти стан шкірних покривів на наявність новоутворень, а також негайно повідомляти лікаря про появу будь-яких підозрілих утворень на шкірі. З метою зменшення ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід проінформувати про можливі запобіжні заходи, такі як обмеження впливу сонячних і ультрафіолетових променів та забезпечення належного захисту шкіри у разі такого впливу. Необхідно якнайшвидше провести дослідження підозрілих утворень на шкірі, в тому числі виконати біопсію з гістологічним дослідженням матеріалу. Пацієнтам із НМРШ в анамнезі також може бути необхідно переглянути доцільність застосування гідрохлоротіазиду (див. також розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність. Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування гідрохлоротіазиду

слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

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

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому у разі встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

Препарат Рамізес⁰ Ком протипоказано застосовувати у період годування груддю. Кількість раміприлу та гідрохлоротіазиду, що проникає у грудне молоко, є такою, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу та гідрохлоротіазиду немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, може зазнати їх впливу. Оскільки немає належних даних щодо застосування раміприлу під час годування груддю, бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких у період годування груддю є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Застосування тіазиду жінкам, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням продукування молока. Може виникати підвищена чутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця. Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, слід прийняти рішення про припинення або грудного годування, або лікування, залежно від важливості цієї терапії для жінки.

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

Досліджень з впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося. Деякі побічні реакції (наприклад, симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції, що є ризикованим у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами).

Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування. Для досягнення рекомендованого дозування застосовують таблетки з відповідним вмістом діючих речовин.

Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу в один і той самий час, бажано вранці.

Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки вживання їжі не впливає на біодоступність препарату (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

Дорослі. Дозу слід корегувати індивідуально, залежно від особливостей пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та рівня артеріального тиску. Застосування фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду зазвичай рекомендується лише після титрування доз кожного з її окремих компонентів.

Починають лікування з найнижчої можливої дози. У разі необхідності дозу можна поступово збільшувати до досягнення цільового показника артеріального тиску. Максимальна добова доза становить 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти, які отримують діуретики. Рекомендується виявляти обережність, оскільки у пацієнтів, які отримують діуретики, на початку лікування препаратом може виникати артеріальна гіпотензія. Перед тим як почати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування.

Якщо відмінити діуретик неможливо, рекомендується починати лікування з найнижчої можливої дози раміприлу (1,25 мг на добу) у вигляді нефіксованої комбінації. У подальшому рекомендується перейти на початкову добову дозу, яка не перевищує 2,5 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротіазиду*.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Через наявність гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам із порушеннями функції нирок можуть бути показані нижчі дози препарату. Пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв слід лікувати лише із застосуванням найнижчої дози фіксованої комбінації раміприлу/гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлом. Максимальна добова доза* становить 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду, тому лікарський засіб Рамізес[®] Ком 10 мг/12,5 мг заборонено застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок середнього ступеня тяжкості.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки лікування препаратом слід розпочинати винятково під ретельним медичним наглядом. Максимальна добова доза* у таких випадках становить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Через це вищі дози, в тому числі лікарський засіб Рамізес[®] Ком 10 мг/ 12,5 мг, заборонено застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості. Препарат протипоказаний у разі тяжкого порушення функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку. Початкова доза повинна бути нижчою, особливо для дуже старих та немічних пацієнтів, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово, з огляду на вищу імовірність виникнення побічних реакцій.

* Для досягнення необхідного дозування слід застосовувати комбінацію препаратів у відповідному дозуванні.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям, оскільки недостатньо даних щодо його ефективності та безпечності для таких пацієнтів.

Передозування.

Симптомами передозування є стійкий діурез, надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардія, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, порушення серцевого ритму, порушення свідомості, в тому числі кома, епілептичні напади, мозкові судоми, парез та паралітична кишкова непрохідність.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад, із гіперплазією передміхурової залози), тахікардії, слабкості, запаморочення, спазмів м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівня азоту сечовини у крові (в основному ниркова недостатність).

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне та підтримувальне. Лікувальними заходами є первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі відновлення об'єму втраченої рідини та солей, введення агоністів альфа-1-адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату раміприл гідрохлоротіазид містить дані про побічні реакції, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення об'єму циркулюючої крові внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів та сечової кислоти. Обидві речовини чинять необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі побічні реакції представлені у

порядку зменшення ступеня їх серйозності.

	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Частота невідома
Серцеві розлади		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки		Інфаркт міокарда, ортостатична артеріальна гіпотензія
З боку крові та лімфатичної системи		Зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів	Апластична анемія	Пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, в тому числі агранулоцитоз, панцитопенія, еозинофілія, гемоконцентрація у разі затримки рідини
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агеvзія		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія
З боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт		Ксантопсія, зменшення слюзовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду, вторинна гостра закритокутова глаукома та/або гостра міопія внаслідок дії гідрохлоротіазиду, хоріоїдний випіт
З боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах		Порушення слуху
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Непродуктивний подразливий кашель, бронхіт	Синусит, задишка, закладеність носа	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)	Бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт; респіраторний дистрес, у тому числі пневмоніт та некардіогенний набряк легень внаслідок дії гідрохлоротіазиду

З боку шлунково-кишкового тракту		Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, неприємні відчуття у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті.	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну		Погіршення перебігу фонові протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку шкіри та підшкірних тканин		Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит; гіпергідроз; висипання, зокрема макулопапульозне; свербіж; алопеція		Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, ексfolіативний дерматит, фоточутливість, оніхолісис, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		Міалгія		Артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку ендокринної системи				Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону

Метаболічні та аліментарні розлади	Незадовільний контроль цукрового діабету, зменшення толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення рівня сечової кислоти, загострення подагри, збільшення рівня холестерину та/або тригліцеридів внаслідок дії гідрохлоротіа-зиду	Анорексія, зниження апетиту, зменшення рівня калію у плазмі крові, відчуття спраги внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Підвищення рівня калію у плазмі крові внаслідок дії раміприлу	Зниження рівня натрію у плазмі крові, глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, дегідратація, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Судинні розлади		Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи		Тромбоз внаслідок значного зменшення об'єму циркулюючої крові, судинний стеноз, гіперперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротичний ангіїт
Порушення загального стану	Підвищена втомлюваність, астенія	Біль у грудях, пірексія		Виснаження
З боку імунної системи				Анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл чи анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
Гепатобіліарні розлади		Холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія

З боку психіки		Пригнічення настрою, апатія, тривожність, нервовість, порушення сну, включаючи сонливість		Сплутаність свідомості, неспокій, порушення уваги
Пухлини доброякісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кісти та поліпи)				НМРШ (БКК і ПКК): на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено взаємозв'язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ (див. також розділи «Фармакологічні властивості» і «Особливості застосування»).

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

