ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМПРИЛ® HL

(AMPRIL® HL)

Склад:

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: плоскі таблетки без оболонки, у формі капсул, білого або майже білого кольору з рискою з одного боку та позначкою «12.5» з іншого боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Раміприл

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, пригнічує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (ангіотензинперетворювальний фермент або кініназа II).

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

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє

зменшення секреції альдостерону. У пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (зазвичай для популяції характерний низький рівень активності реніну) реакція на монотерапію інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у середньому була менш вираженою, ніж у пацієнтів інших рас.

Гідрохлоротіазид

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

Фармакодинамічний ефект.

Раміприл

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

Гідрохлоротіазид

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

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

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

Одночасне застосування раміприлу-гідрохлоротіазиду

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Повідомлялося про два великих рандомізованих контрольованих дослідження («ONTARGET» (телмісартан окремо та в поєднанні з раміприлом) та «VA NEPHRON-D» (пацієнти з нефропатією при діабеті)) використання комбінації інгібітора АПФ з блокаторами рецепторів ангіотензину II.

Дослідження «ONTARGET» проведене у пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями або цукровим діабетом 2 типу, який супроводжується ознаками пошкодження органів-мішеней. Дослідження «VA NEPHRON-D» проводили у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали позитивний вплив на функції нирок і/або серцево-судинні ускладнення та смертності, але спостерігалося збільшення ризику гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або гіпотензії, в порівнянні з монотерапією. З урахуванням аналогічних фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід використовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Дослідження «ALTITUDE» (застосування аліскірену при цукровому діабеті 2 типу з кінцевою точкою захворювань серцево-судинної системи та нирок) оцінювало переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічні захворювання нирок, серцево-судинні захворювання, або обидві патології. Дослідження було припинено достроково через підвищений ризик розвитку несприятливих наслідків. Серцево-судинна смерть, інсульт та серйозні побічні ефекти (гіперкаліємія, гіпотензія та захворювання нирок) були частіше при застосуванні аліскірену, ніж плацебо.

Немеланомний рак шкіри

Результати двох фармакоепідеміологічних досліджень, що базувалися на даних Датського національного реєстру онкологічних захворювань, продемонстрували кумулятивний дозозалежний зв’язок між гідрохлоротіазидом і виникненням базальноклітинної карциноми (БКК) та плоскоклітинної карциноми (ПКК). Одне дослідження включало популяцію із 71 533 пацієнтів із БКК і 8 629 пацієнтів з ПКК, дані яких порівнювали з даними 1 430 833 і 172 462 пацієнтів з контрольної популяції відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (кумулятивна доза ≥ 50 000 мг) було пов’язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для ПКК. Чіткий кумулятивний дозозалежний зв’язок спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий зв’язок між раком губи (ПКК) і застосуванням гідрохлоротіазиду: дані щодо 633 випадків раку губи (ПКК) порівнювали з даними 63 067 пацієнтів контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Кумулятивний дозозалежний зв’язок був продемонстрований зі скоригованим КР 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), що збільшувався до КР 3,9 (3,0–4,9) для високих доз (~25 000 мг) і КР 7,7 (5,7–10,5) для найвищої кумулятивної дози (~100 000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Раміприл

Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Абсорбція становить 50-60 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення раміприлу становить 1 годину. Раміприл розпадається у печінці. Основним метаболітом є раміприлат, потужність якого як інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту у 6 разів більша порівняно з раміприлом. Максимальна концентрація раміприлату в сироватці крові досягається через 2-4 години після введення, постійна концентрація у сироватці досягається через 4 дні.

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

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

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

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

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

Гідрохлоротіазид

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

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

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

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

У пацієнтів з цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінювалася значним чином. Фармакокінетика гідрохлоротіазиду не досліджувалася за участю пацієнтів із серцевою недостатністю.

Раміприл та гідрохлоротіазид

Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливає на їхню біодоступність. Комбінований препарат можна вважати 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 призвело до виникнення гострих токсичних явищ. Дослідження із введенням повторних доз щурам та мавпам продемонстрували лише виникнення порушень електролітного балансу. Дослідження із вивчення мутагенності та канцерогенності цієї комбінації не проводили. Дослідження із вивчення репродуктивної токсичності продемонстрували, що комбінація є дещо більш токсичною, ніж будь-яка з діючих речовин, взята окремо, однак жодне з досліджень не продемонструвало тератогенних ефектів цієї комбінації.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до раміприлу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, гідрохлоротіазиду, інших тіазидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої іншої речовини, що входить до складу препарату;

– печінкова енцефалопатія, тяжке порушення функції печінки;

– гіпотензія або гемодинамічно нестабільний стан;

– анурія;

– наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II);

– первинний гіперальдостеронізм;

– екстракорпоральне лікування, що призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

– значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при єдиній функціонуючій нирці;

– тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз;

– клінічно значущі порушення електролітного балансу, які можуть погіршитися після лікування препаратом;

– симптомна гіперурикемія (подагра);

– вагітність або планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування

груддю»);

– годування груддю (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Одночасне застосування із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл / хв / 1,73 м^2) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Протипоказане одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном. Амприл® HL не можна починати приймати раніше, ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність), у порівнянні із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

Протипоказані комбінації

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано, оскільки це збільшує ризик ангіоневротичного набряку (див. «Протипоказання», «Особливості застосування»).

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

Комбінації, щодо застосування яких є застереження

Солі калію, гепарин, діуретики, що затримують калій, та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин): хоча рівень калію в сироватці зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують раміприл/гідрохлоротіазид, може спостерігатися гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид), добавки калію або замінники солі, що містять калій, можуть спричинити значне збільшення рівня калію в сироватці крові. Слід також бути обережним при одночасному застосуванні раміприлу/гідрохлоротіазиду з іншими препаратами, що підвищують вміст калію в сироватці крові, такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, так само як амілорид. Тому комбінація раміприлу/гідрохлоротіазиду з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо показано одночасне застосування, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем

рівня калію в сироватці крові.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол): у пацієнтів, які одночасно приймають ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (див. «Особливості застосування»).

Антигіпертензивні препарати (наприклад діуретики) та інші речовини, що можуть зменшити артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, значні кількості алкоголю, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): слід передбачити імовірність виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Крім того, ефект вазопресорних симпатоміметиків може бути послаблений гідрохлоротіазидом.

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

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

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

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

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

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

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

Метилдопа: можливий гемодіаліз.

Холестирамін або інші ентерально введені іонообмінні речовини: знижується абсорбція

гідрохлоротіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати щонайменше за 1 годину до або через 4-6 годин після прийому цих препаратів.

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

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

Карбамазепін: ризик симптоматичної гіпонатріємії через додатковий ефект гідрохлоротіазиду.

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

Пеніцилін: гідрохлоротіазид виділяється у дистальних канальцях нефрону та уповільнює виведення пеніциліну.

Хінін: гідрохлоротіазид уповільнює виведення хініну.

Циклоспорин: при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином може розвинутися гіперкаліємія. Рекомендований моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Гепарин: при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може розвинутися гіперкаліємія. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) або вілдагліптин: підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно отримують такі засоби, як інгібітори mTOR (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Розпочинати таку терапію слід з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори неприлізину: повідомлялося про підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібіторів неприлізину, таких як рацекадотрил (див. «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

· *Вагітність*: лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл або антагоністами рецептора ангіотензину II (АІІРА) не слід починати під час вагітності. Якщо все ж антигіпертензивна терапія вважається необхідною, пацієнтки, які планують вагітність, повинні перейти на альтернативне лікування препаратами, які мають встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо під час лікування препаратом Амприл® HL підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Протипоказання»).

- *Пацієнти з особливим ризиком виникнення артеріальної гіпотензії*

– *Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Пацієнти з підвищеною активністю РААС мають ризик значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначається вперше або вперше підвищують його дозу.

Слід очікувати значну активацію РААС, тому потрібен медичний нагляд, включаючи моніторинг артеріального тиску, наприклад для пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;

- з декомпенсованою серцевою недостатністю з застійними явищами;

- з гемодинамічно значущою обструкцією шляхів притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад стенозом аортального або мітрального клапана);

- з однобічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;

- у яких існує або може розвинутися водно-сольовий дисбаланс (включаючи пацієнтів, які приймають діуретики);

- з цирозом печінки та/або асцитом;

- яким виконують великі хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що можуть спричинити артеріальну гіпотензію.

Як правило, перед початком лікування рекомендується провести необхідну терапію при зневоднені, гіповолемії або нестачі електролітів (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючи заходи слід ретельно зважувати з точки зору ризику перенавантаження об’ємом рідини).

– *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Існують доказові дані на користь того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (в тому числі розвитку 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій та «Фармакодинаміка»).

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 і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

– *Нестабільна або стійка серцева недостатність після інфаркту міокарда.*

– *Пацієнти з ризиком виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії*

Початкова фаза лікування вимагає особливого медичного нагляду.

· *Первинний гіперальдостеронізм*

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

· *Пацієнти літнього віку*

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

· *Пацієнти із захворюваннями печінки*

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

Хірургічне втручання

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

Контроль функції нирок

Функцію нирок слід оцінювати до та під час лікування та проводити коригування дози, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний моніторинг необхідний пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки, а також у пацієнтів з реноваскулярною хворобою, в тому числі у пацієнтів з гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії.

Порушення функцій нирок

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

Порушення електролітного балансу

Як для будь-якого пацієнта, який приймає діуретичну терапію, слід через відповідні інтервали періодично вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричинити рідинний або електролітний дисбаланс (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Хоча гіпокаліємія і може розвинутися при застосуванні тіазидних діуретиків, супутня терапія раміприлом може зменшити спричинену діуретиком гіпокаліємію. Ризик гіпокаліємії є найбільшим у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів, які мають швидкий діурез, у пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, та у пацієнтів, які приймають супутню терапію кортикостероїдами або адренокортикотропним гормоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перше вимірювання рівню калію у плазмі крові слід провести протягом

першого тижня після початку лікування. При виявленні низького рівню калію необхідне коригування дози препарату.

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

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

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони інгібують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай не є значним у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Гіперкаліємія спостерігалась у деяких пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи препарат Амприл® HL. Ризик розвитку гіперкаліємії існує у пацієнтів з нирковою недостатністю; пацієнтів віком понад 70 років; пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом; пацієнтів, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що підвищують рівень калію у плазмі крові, або ті, хто приймає інші діючі речовини, пов'язані зі збільшенням рівня калію в сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як комбінація триметоприм/сульфаметоксазол), особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину; у пацієнтів із такими станами, як зневоднення, гостра серцева недостатність або метаболічний ацидоз. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також контролювати рівень калію та функції нирок у сироватці крові. Якщо супутнє застосування вищевказаних препаратів вважається доцільним, рекомендується регулярне спостереження рівня калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпонатріємія

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАСАГ) і подальшої гіпонатріємії спостерігався у деяких пацієнтів, які приймали раміприл. У літніх людей та пацієнтів схильних до ризику гіпонатріємії рекомендується регулярне спостереження рівня натрію у плазмі крові.

Печінкова енцефалопатія

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

Гіперкальціємія

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

Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк

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

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з комбінацією сакубітрил/валсартан протипоказане

через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном не слід починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу/гідрохлоротіазиду. Лікування раміприлом/гідрохлоротіазидом не слід починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. «Побічні реакції», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід бути обережними при застосуванні рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) та вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

У випадку ангіоневротичного набряку слід припинити прийом препарату Амприл® HL.

Слід негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнту слід перебувати під медичним наглядом, щонайменше, протягом 12-24 годин до повного зникнення симптомів.

Про ангіоневротичний набряк кишечнику повідомлялося у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи препарат Амприл® HL (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на абдомінальний біль (з нудотою, блюванням або без таких). Симптоми ангіоневротичного набряку кишечнику зникають після припинення прийому інгібітора АПФ.

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації

При застосуванні інгібіторів АПФ підвищується імовірність та тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах або інші алергени. Ці реакції усуваються, коли тимчасово перед десенсибілізацією припиняється застосування препарату Амприл® HL.

Нейтропенія/агранулоцитоз

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

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома.
Гідрохлоротіазид є препаратом сульфонаміду. Сульфонаміди і похідні сульфонаміду можуть спричинити реакції ідіосинкразії, що призводять до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, тимчасової міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають в себе гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і зазвичай виникають у строк від декількох годин до декількох тижнів, від початку прийому препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до стійкої втрати зору. Первинним заходом лікування цього стану є припинення прийому препарату якомога швидше. Швидка медична чи хірургічна допомога може бути потрібна у разі, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію до сульфонаміду або пеніциліну в анамнезі.

Етнічна відмінність

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

Кашель

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

Спортсмени

Гідрохлоротіазид може спричинити позитивний результат антидопінгового тесту.

Метаболічні та ендокринні ефекти

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

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів асоціювалося з терапією тіазидними діуретиками.

У деяких хворих застосування тіазидних діуретиків може спровокувати розвиток гіперурикемії або гострого нападу подагри.

Немеланомний рак шкіри

Підвищення ризику виникнення немеланомного раку шкіри (НМРШ) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду було виявлено у двох фармакоепідеміологічних дослідженнях (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути механізмом розвитку цієї патології.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати про ризик розвитку НМРШ (особливо при тривалому застосуванні), а також про необхідність регулярно оглядати шкіру та негайно повідомляти лікаря про появу нових чи зміну наявних уражень шкіри/родимок, а також про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі. Для зниження ризику розвитку раку шкіри пацієнтам потрібно уникати впливу сонячного світла і УФ-опромінення, а в разі перебування під прямими сонячними променями адекватно захищати шкірні покриви. Необхідно в найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження на шкірі, включно з гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу. Якщо в анамнезі пацієнта наявний НМРШ, потрібно переглянути доцільність терапії гідрохлоротіазидом.

Інше

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

Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом раміприлу/ гідрохлоротіазиду слід припинити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Особливі попередження щодо неактивних інгредієнтів

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями галактозної недостатності, дефіцитом лактази Лаппа або порушеннями мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Препарат протипоказаний у період годування груддю.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Комбінацію раміприлу з гідрохлоротіазидом у фіксованій дозі рекомендується застосовувати лише після попереднього індивідуального титрування доз та контролю артеріального тиску.

Розпочинати лікування з найнижчої можливої дози. У разі необхідності добову дозу можна поступово збільшувати протягом 2-3 тижнів до досягнення цільового показника артеріального тиску. Звичайною підтримуючою дозою є 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду на добу вранці, а максимальна доза становить 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу.

Препарат приймати 1 раз на добу в один і той самий час, бажано вранці. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетку не можна розжовувати або дробити, а слід ковтати

цілою, запиваючи рідиною.

Пропущені дози

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

Пацієнти, які приймають діуретики

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

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

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

Пацієнти з порушеннями функції печінки

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

Амприл® HL протипоказаний у випадках тяжкого порушення функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку

Початкова доза повинна бути нижчою, наступне титрування дози має бути більш поступовим, з огляду на вищу імовірність виникнення побічних реакцій, особливо у хворобливих пацієнтів віком від 70 років.

Діти.

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

Передозування.

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

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

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

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

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

При появі небезпечного для життя ангіоневротичного набряку рекомендується провести наступне невідкладне лікування: підшкірне введення 0,3-0,5 мг епінефрину (адреналіну) або повільне внутрішньовенне введення адреналіну (згідно з інструкціями щодо розведення!) при постійній реєстрації ЕКГ та вимірюванні артеріального тиску. Потім проводити системне введення глюкокортикоїдів. Крім того, рекомендується внутрішньовенно ввести антигістамінні засоби та антагоністи H_2-рецепторів.

Побічні реакції.

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

Частоту побічних реакцій визначено із застосуванням наступної класифікації:

– Дуже часто (³1/10);

– Часто (³1/100 - <1/10);

– Нечасто (³1/1000 - <1/100);

– Рідко (³1/10000 - <1/1000);

– Дуже рідко (<1/10000),

– Невідомо (не можна підрахувати з наявних даних).

У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення серйозності.

Розлади	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Невідомо
З боку серця		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію, тахікардію, аритмію, прискорене серцебиття, периферичний набряк		Інфаркт міокарда
З боку кровоносної та лімфатичної системи		Зменшення кількості лейкоцитів, зниження кількості еритроцитів, зниження гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів		Пригнічення функцій кісткового мозку, нейтропенія, включаючи агранулоцитоз; панцитопенія; еозинофілія, гемоконцентрація у випадку гіповолемії
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агевзія		Церебральна ішемія, включаючи інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія
З боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон’юнктивіт		Ксантопсія, сльозовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду, гостра закритокутова глаукома, гостра міопія та хоріоїдальний випіт унаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку органів слуху та рівноваги		Дзвін у вухах		Порушення слуху

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Непродуктивний подразнюючий кашель, бронхіт	Синусит, задишка, закладеність носа	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)	Бронхоспазм, включаючи загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт, некардіогенний набряк легенів унаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку шлунково-кишкового тракту		Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, біль у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт унаслідок дії гідрохлоротіазиду	Блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечнику, сіалоаденіт унаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення частоти сечовипускання, підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові		Погіршення перебігу фонової протеїнурії, інтерстиціальний нефрит унаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку шкіри та підшкірних тканин		Ангіоневротичний набряк: у дуже виняткових випадках, обструкція дихальних шляхів у результаті ангіоневротичного набряку може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит, гіпергідроз, екзантема, зокрема макулопапульозна; свербіж; алопеція	Пурпура	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, пемфігус, загострення псоріазу, ексфоліативний дерматит, реакція світлочутливості, оніхолізис, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив’янка, системний червоний вовчак унаслідок дії гідрохлоротіазиду

З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини		Міалгія		Артралгія, спазми м’язів, слабкість м’язів, тетанічні судоми унаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку метаболізму та харчування	Декомпенсація цукрового діабету, зниження переносимості глюкози, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові, загострення подагри, збільшення рівня холестерину та/або тригліцеридів у крові внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Анорексія, зниження апетиту; зниження калію в крові, відчуття спраги внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Унаслідок дії раміприлу підвищення рівня калію у плазмі крові	Зниження рівня натрію у плазмі крові, глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, зневоднення внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Розлади з боку ендокринної системи				Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону
З боку судин		Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи		Тромбоз внаслідок тяжкої гіповолемії, васкулярний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт
Загальні порушення та порушення у місці введення	Втома, астенія	Біль у грудях, пірексія		
Ендокринні розлади				Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).
З боку імунної системи				Анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл або анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл

З боку печінки та жовчовивідних шляхів		Холестатичний або цитолітичний гепатит (винятком є летальний наслідок), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит унаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, ураження клітин печінки
З боку статевої системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія
Порушення психіки		Депресивний настрій, апатія, тривожність, нервовість, порушення сну, включаючи сонливість		Сплутаність свідомості, порушення уваги
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)				Немеланомний рак шкіри (НМРШ) [базальноклітинна карцинома (БКК) та плоскоклітинний рак (ПКР)] [1]

[1] Немеланомний рак шкіри: згідно з даними епідеміологічних досліджень, спостерігається кумулятивна дозозалежність між гідрохлоротіазидом та НМРШ (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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