ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРИТАЦЕ ПЛЮС^{Ò} 5 мг/12,5 мг (TRITACE PLUS^{Ò} 5 mg/12,5 mg)

ТРИТАЦЕ ПЛЮС^{Ò} 10 мг/12,5 мг (TRITACE PLUS^{Ò} 10 mg/12,5 mg)

Склад:

діючі речовини: раміприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або раміприлу 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини:

Тритаце Плюс^{Ò} 5 мг/12,5 мг: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, оксид заліза червоний (Е 172);

Тритаце Плюс^{Ò} 10 мг/12,5 мг: гідроксипропілметилцелюлоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, оксид заліза червоний (Е 172), оксид заліза жовтий (Е 172).

Лікарська форма. таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Тритаце Плюс^{Ò} 5 мг/12,5 мг: продовгуваті таблетки рожевого кольору з розподільчою лінією з обох боків. Верхній штамп: 41/AV. Нижній штамп: відсутній.

Тритаце Плюс^{Ò} 10 мг/12,5 мг: продовгуваті таблетки оранжевого кольору з розподільчою лінією з обох боків. Верхній штамп: 42/AV. Нижній штамп: відсутній.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ в комбінації з діуретиками.

Код АТХ С09В А05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Раміприл. Раміприлат, активний метаболіт проліків-раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксипептидази I (також відомий як ангіотензинперетворювальний фермент, 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 призводять 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, як правило, 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, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

Фармакодинаміка.

Раміприл. Застосування раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Як правило, значних змін ниркового плазмотоку або швидкості клубочкової фільтрації не відбувається. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією призначення 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 разової дози препарату. Максимальний ефект після перорального прийому разової дози зазвичай настає через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому разової 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 швидкості клубочкової фільтрації, судинного опору ниркового русла та активності реніну у плазмі крові.

Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду. У ході 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. Комбінування інгібітора АПФ з тіазидним діуретиком спричиняє синергічний ефект, а також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої застосуванням самого діуретика.

Клінічна ефективність та безпека.

Артеріальна гіпертензія легкого або середнього ступеня тяжкості. Ефективність препарату Тритаце Плюс® 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 застосовувались окремо та у комбінації. Досліджувані препарати застосовувались 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 у порівнянні 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. В цілому найбільше середнє зниження систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) досягалося при застосуванні раміприлу у 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 з 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. Відповідь на лікування визначалася як рівень 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, які не

відповіли на лікування на кінець 6-тижневої фази монотерапії, отримували нефіксовану комбінацію раміприлу у дозі 10 мг та гідрохлоротіазиду у 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). З 49 пацієнтів, які не відповіли на лікування на кінець 6-тижневої фази монотерапії раміприлом у дозі 10 мг, 21 (42,9 %) відповіли на лікування 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 сприятливі захисні ефекти для серцево-судинної системи та нирок, які не залежать 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 чи 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, смерті внаслідок серцево-судинних причин 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)	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 ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (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)] вивчалося 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. В дослідженні VA NEPHRON-D взяли участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

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

У зв’язку з цим інгібітори АПФ і 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. В групі прийому аліскірену у порівнянні із групою прийому плацебо була відмічена кількісно більша частота випадків смерті з серцево-судинних причин та інсульту, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ (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 71 533 пацієнти з БКК (базальноклітинна карцинома) та 8 629 пацієнтів з ПКК (плоскоклітинна карцинома), яким відповідали 1 430 833 і 172 462 пацієнти у контрольній групі відповідно. При високому рівні застосування гідрохлоротіазиду (сукупна доза ≥ 50 000 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 ПКК спостерігався чіткий взаємозв’язок між сукупною дозою і ефектом. Інше дослідження продемонструвало наявність можливого взаємозв’язку між раком губи (ПКК) та застосовуванням 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 (~ 100 000 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 і 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 довший 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 разової дози раміприлу ані раміприл, ані його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

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

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається повільніше через зниження активності печінкових естераз. У таких пацієнтів спостерігається збільшення рівнів 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. Максимальні концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові досягаються протягом 1,5-5 годин.

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

Метаболізм. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у дуже незначних кількостях.

Виведення. Гідрохлоротіазид виводиться нирками практично повністю (> 95 %) у незміненому вигляді; 50-70 % разової дози виводиться впродовж 24 годин. Період напіввиведення становить 5-6 годин.

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

Раміприл

Широкі дослідження мутагенності на кількох тестових моделях не показали ніяких ознак мутагенних чи генотоксичних властивостей раміприлу.

Довготривалі дослідження на щурах і мишах не виявили жодних ознак туморогенного ефекту.

Ниркові трубки з оксифільними клітинами та трубки з оксифільною гіперплазією клітин у щурів розглядаються як реакція на функційні й морфологічні зміни, а не як неопластична або пренеопластична реакція.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид не був генотоксичним *in vitro* в тесті Еймса на мутагенність штамів *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 і TA 1538, а також у тесті на *хромосомні аберації яєчників китайського хом'ячка* (ЯКХ) або *in vivo* в аналізах із хромосомами статевих клітин миші, хромосомами клітин кісткового мозку китайського хом'ячка й геном *летальної ознаки, зчепленої зі статтю у дрозофіли*. Позитивні результати було отримано лише в тестах *in vitro* на обмін сестринських хроматид ЯКХ (кластогенність) і в тестах на клітини лімфоми миші (мутагенність) з використанням гідрохлоротіазиду в концентраціях від 43 до 1300 мкг/мл, а також в аналізі *без диз'юнкції Aspergillus nidulans* за невизначеної концентрації.

Дворічні дослідження годування мишей і щурів, проведені під егідою Національної токсикологічної програми США (НТП), не показали ознак канцерогенного потенціалу гідрохлоротіазиду для самок мишей (при застосуванні у дозах до приблизно 600 мг/кг/добу) або самців і самок щурів (при застосуванні у дозах до приблизно 100 мг/кг/добу). Проте НТП виявила неоднозначні докази гепатоканцерогенності для самців мишей.

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 (ангіотензинперетворювального ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тіазидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату (див. розділ «Склад»).

- 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 з сакубітрилом/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 (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 двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії 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 чи 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 препарату Тритаце Плюс® з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

- Одночасне застосування з антагоністами рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічні дослідження 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 розвиток гострої ниркової недостатності), у порівнянні із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

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 слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому

останньої дози препарату Тритаце Плюс^{Ò}.

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 з 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 іншого класу антигіпертензивних засобів.

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 з 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, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Можливе збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» стосовно 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 рівні глюкози у крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Тритаце Плюс^{Ò}. Більше того, 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, 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 ефекти 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 ефекти 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) (в тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку 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, амісульпірид, 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. Спостерігалося підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ та інгібітори mTOR (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Слід дотримуватися обережності на початку такої терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин. Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

Інгібітори неприлізину (НЕП). Повідомлялося про збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібітора НЕП, 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 чи 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 ефектів, 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 збільшені дози пробенециду чи сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості 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» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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» і «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.

Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У пацієнтів з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначають уперше або вперше підвищують дозу. Підвищення

активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, 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 одностороннім 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, як правило, 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 з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Тритаце Плюс® 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 з 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 захворюваннь 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 порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози») потребують особливо ретельного контролю. Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки, із ураженням ниркових судин, в тому числі у пацієнтів з гемодинамічно значущим одностороннім стенозом ниркової артерії.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із захворюванням нирок тіазиди можуть спровокувати появу уремії. У пацієнтів із порушенням 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 можливість припинення лікування діуретиком (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

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 початкові рівні калію у плазмі крові. При виявленні знижених рівнів калію необхідно провести корекцію.

Може виникнути дилюційна гіпонатріємія. Низькі рівні натрію спочатку можуть бути безсимптомними, тому дуже важливим є регулярне визначення його кількості. У пацієнтів літнього віку та пацієнтів з цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше.

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

Контроль вмісту електролітів: гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Тритаце Плюс^{Ò}, виникала гіперкаліємія. До групи ризику розвитку гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (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 рівні 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, включаючи раміприл, повідомлялося про ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика, незалежно від наявності або відсутності порушення дихання) може підвищуватися у пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що здатні спричинити ангіоневротичний набряк, такі як інгібітори mTOR (мішені рапаміцину у ссавців) (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус), вілдагліптин або інгібітори неприлізину (НЕП) (такі як рацекадотрил). Комбіноване лікування раміприлом та сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом Тритаце Плюс^{Ò} 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 Тритаце Плюс^{Ò}, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечнику (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 кишечнику 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 Тритаце Плюс^{Ò}.

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

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» та «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та закритокутова глаукома. Гідрохлоротіазид, який належить до сульфаніламідів, може обумовлювати ідіосинкратичні реакції, що призводять до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. 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 з 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 рівнів 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. Як правило, цей кашель є непродуктивним, тривалим і зникає після припинення лікування. При диференційній діагностиці кашлю слід пам’ятати при можливість виникнення кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ.

Немеланомний рак шкіри. У двох епідеміологічних дослідженнях, заснованих на даних Національного реєстру онкологічних захворювань Данії, було виявлено підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (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 з НМРШ в анамнезі також може бути необхідно переглянути доцільність застосування гідрохлоротіазиду (див. також розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність. Після приймання гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, зокрема про гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після приймання гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, порушення функції легень і гіпотензію. Якщо є підозра на діагноз ГРДС, слід відмінити препарат і призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після приймання 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.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто, по суті, не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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.

Годування груддю. Препарат Тритаце Плюс^{Ò} 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 стосовно 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 сульфонаміду, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця.

Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких небажаних ефектів 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 ефекти (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 прийом 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 рівнів артеріального тиску. Застосування фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду, як правило, 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 на добу, що відповідає 2 таблеткам Тритаце ПлюсÒ 5 мг/12,5 мг.

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 порушенням функції нирок. Через наявність гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю [(кліренс креатиніну <30 мл/хв (див. розділ «Протипоказання»)]. Пацієнтам з порушенням 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 препарат Тритаце Плюс^{Ò} 10 мг / 12,5 мг заборонено застосовувати пацієнтам з порушенням ниркової функції середнього ступеня тяжкості.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з легким та помірним порушенням 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 препарат Тритаце Плюс^{Ò} 10 мг/12,5 мг, заборонено застосовувати пацієнтам з порушенням печінкової функції 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 у 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 стосовно його ефективності та безпеки 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 з гіперплазією передміхурової залози), тахікардії, слабкості, запаморочення, спазмів м’язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівня азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне та підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна

детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Профіль безпеки препарату раміприл гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, 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.

Перелік побічних ефектів у вигляді таблиці

Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1 000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі побічні реакції представлено у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Таблиця 2

Класи систем органів	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Невідомо
Серцеві розлади		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки		Інфаркт міокарда, ортостатична артеріальна гіпотензія
Розлади 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

Розлади з боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агевзія		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія
Розлади з боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон’юнктивіт		Ксантопсія, зменшення сльозовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду; хоріоїдальний випіт, вторинна гостра закритокутова глаукома та/або гостра міопія внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Розлади з боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах		Порушення слуху
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Непродуктивний подразнюючий 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 та некардіогенний набряк легень внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Розлади 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 кишечнику, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду

Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну		Погіршення перебігу фонової протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Розлади 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, ексфоліативний дерматит, фоточутливість, оніхолізис, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив’янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Розлади 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
Розлади 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, відчуття спраги внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Підвищення рівня калію у плазмі 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, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротизуючий ангіїт
Порушення загального стану	Підвищена втомлюваність, астенія	Біль у грудях, пірексія		Виснаження
Розлади 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 дуже виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон’югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, ураження печінкових клітин

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія
Розлади 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)				Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома): на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено взаємозв’язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ (див. також розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після затвердження лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції, використовуючи системи фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. № 28 (14х2): по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. САНОФІ С.Р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

С.С. 17 КМ 22, СКОППІТО (АКВІЛА), 67019, Італія.

Заявник. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Місцезнаходження заявника. Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.