

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАМІМЕД[®] КОМБІ

(RAMIMED COMBI)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить 2,5 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротіазиду або 5 мг раміприлу/25 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований; натрію стеарил фумарат; натрію гідрокарбонат; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг/12,5 мг – білі або майже білі капсулоподібні непокриті плоскі таблетки зі скошеними краями, з рискою з одного боку, розмірами приблизно 4,0 x 8,0 мм. Марковані 12.5.

таблетки по 5 мг/25 мг – білі або майже білі капсулоподібні непокриті плоскі таблетки зі скошеними краями, з рискою з одного боку та на бокових поверхнях, розмірами приблизно 5,0 x 10,0 мм. Марковані 25.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані лікарські засоби інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Раміприл і діуретики. Код АТХ C09B A05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

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

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону. У пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої зазвичай характерний низький рівень активності реніну) реакція на монотерапію інгібіторами АПФ у 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 у 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. Зазвичай значних змін ниркового плазматокру або швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) не відбувається. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосування раміприлу призводить до зниження артеріального тиску як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає приблизно через 1-2 години після перорального прийому разової дози препарату. Максимальний ефект після перорального прийому разової дози зазвичай настає через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому разової дози 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 досягається через 3-4 дні лікування і може тривати протягом 1 тижня після завершення лікування.

Антигіпертензивний ефект супроводжується незначним збільшенням ШКФ, судинного опору ниркового русла та активності реніну у плазмі крові.

Немеланомний рак шкіри. На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається зв'язок між розвитком немеланомного раку шкіри та застосуванням високих сумарних доз гідрохлоротіазиду. Одне дослідження включало в себе 71533 випадки базальноклітинного раку та 8629 випадків плоскоклітинного раку відповідно у 1430833 та 172462 осіб. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду ($\geq 50,000$ мг сумарно) було пов'язано зі скоригованим OR від 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) для базальноклітинного раку та 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) для плоскоклітинного раку. Чіткий зв'язок реакції сумарних доз спостерігався як для базальноклітинного раку, так і для плоскоклітинного раку. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ та впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ було

порівняно з 63067 контрольними групами населення, використовуючи стратегію відбору зразків ризику. Сумарне співвідношення доза-відповідь було продемонстровано зі скоригованим OR 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), збільшуючись до OR 3,9 (3,0-4,9) для застосування високих доз (~ 25 мг) і OR 7,7 (5,7-10,5) для найвищої сумарної дози (~ 100 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Фармакокінетика.

Раміприл.

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація раміприлу у плазмі крові досягається протягом 1 години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, всмоктування становить щонайменше 56 %, і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому препарату у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

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

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

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

Виведення. Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові багатофазне. 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 насичувальна. 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 порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушеннями функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату у плазмі, 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 рівня раміприлу у плазмі крові. Однак, максимальні концентрації раміприлату у плазмі крові цих пацієнтів не відрізнялися від таких 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 в 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 порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушеннями функції нирок ниркова екскреція гідрохлоротіазиду знижена, а нирковий кліренс гідрохлоротіазиду пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб зі здоровими нирками.

Пацієнти з порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не зазнає суттєвих змін. Не проводилося жодних досліджень щодо вивчення фармакокінетики гідрохлоротіазиду у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Раміприл і гідрохлоротіазид. Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливало на їх біодоступність. Комбінований препарат можна вважати біоеквівалентним до препаратів, які містять окремі діючі речовини.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ, гідрохлоротіазиду, інших тіазидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або

гемодинамічно нестабільним станом.

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіоматичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).

Анурія, резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія, рефрактерна гіпонатріємія, симптомна гіперурикемія (подагра).

Застосування методів екстракорпоральної терапії, у результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Значний двобічний стеноз ниркових артерій або одnobічний стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз.

Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Одночасне застосування препарату РАМІМЕД[®] КОМБІ з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування під час лікування сакубутрилом/валсартаном (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину II пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Клінічні дослідження продемонстрували, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна

гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (у тому числі розвиток гострої ниркової недостатності), порівняно із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Їжа. Одночасне вживання їжі не має значного впливу на абсорбцію раміприлу.

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 приймання останньої дози сакубітрилу/валсартану. Приймання сакубітрилу/валсартану слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після приймання останньої дози препарату РАМІМЕД® КОМБІ.

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

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із діабетом та пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв) і не рекомендовано для застосування усім іншим пацієнтам.

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам із діабетичною нефропатією і не рекомендовано усім іншим пацієнтам.

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 його фіксовані комбінації зі сульфаметоксазолом, такролімус, циклоспорин). Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші діючі речовини, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).

Можливе збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» щодо діуретиків).

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

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричинити зміни картини 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 тiazидних діуретиків може підвищуватися ризик виникнення токсичності літію, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ, тому не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію раміприл/гідрохлоротіазид та літій.

Протидіабетичні засоби (пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін). Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид здатен послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

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

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

Кортикостероїди, адренкортикотропний гормон, амфотерицин В, карбенексолон, 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 у сироватці крові. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливає рівень калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та таких препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що спричиняє розвиток піруетної тахікардії:

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

Метилдопа. Повідомляли про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду та метилдопи.

Холестирамін або інші іонообмінні смоли для застосування 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 можна очікувати збільшення концентрації кальцію у плазмі крові, тому необхідно ретельно контролювати рівень кальцію у плазмі.

Карбамазепін. Існує ризик виникнення гіпонатріємії внаслідок посилення ефекту гідрохлоротіазиду.

Контрастні речовини, що містять йод. У випадку дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо у випадку, коли вводяться значні дози контрастної речовини, що містить йод.

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

Хінін. Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

Вілдагліптин. Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ та вілдагліптин.

Інгібітори mTOR (наприклад, темсиролімус). Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ та інгібітори mTOR (мішень рапаміцину у ссавців).

Гепарин. Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

Інгібітори mTOR або інгібітори ДПП-4. Підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку можливий у пацієнтів, які одночасно приймають такі лікарські засоби, як інгібітори mTOR (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або інгібітори ДПП-4 (вілдагліптин та, можливо, такі як саксагліптин або лінагліптин). Слід дотримуватися обережності на початку такої терапії (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 посилюватися 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 в дієті.

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

Амантадин. Тіазиди, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати 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 у сироватці крові. Може виникнути необхідність у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.

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

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

Пацієнти потребують регідrataції до введення йодовмісних препаратів.

Специфічна гіпосенсибілізація. Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважають, 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 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 (у 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 «Фармакологічні властивості» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

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

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

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

У пацієнтів із порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом РАМІМЕД[®] КОМБІ може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність РААС може бути істотно підвищеною, тому під час лікування цих хворих необхідно бути особливо обережними.

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 випадку гострої артеріальної гіпотензії. У початковій фазі лікування пацієнт потребує ретельного медичного нагляду.

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

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

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

У пацієнтів із порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність РААС може бути істотно підвищеною, тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти особливу обережність.

При печінкових розладах та у пацієнтів, які страждають на прогресуючі захворювання печінки, тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестази, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Контроль функції нирок. Функцію нирок потрібно контролювати до і під час проведення лікування та відповідним чином коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Пацієнти з порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози») потребують особливо ретельного контролю. Існує ризик порушення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадження нирки, із ураженням ниркових судин, в тому числі у пацієнтів із гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. У пацієнтів із захворюваннями нирок тіазиди можуть спровокувати раптову появу уремії. У пацієнтів із порушеннями функції нирок можуть виникати кумулятивні ефекти діючих речовин. Якщо прогресування ниркової дисфункції стає очевидним, на що вказує збільшення кількості залишкового азоту, то слід ретельно зважити рішення щодо продовження лікування. Слід розглянути можливість припинення лікування діуретином (див. розділ «Протипоказання»).

Гостра респіраторна токсичність. Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легенів зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після його прийому. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом гідрохлортіазиду слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

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, у 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 найвищий у пацієнтів із цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікування кортикостероїдами або адреналінкортикотропний гормон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Упродовж першого тижня лікування слід визначити початковий рівень рівні калію у плазмі крові. При виявленні зниженого рівня калію необхідно провести корекцію.

Може виникнути дилуційна гіпонатріємія. Низький рівень натрію спочатку може бути безсимптомним, тому дуже важливо регулярно визначати його кількість. У пацієнтів літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше.

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

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

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

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із захворюваннями печінки порушення електролітного балансу, що виникає внаслідок лікування діуретиками, у тому числі гідрохлоротіазидом, може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії. У випадку 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 парашитовидних залоз.

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

У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом РАМІМЕД[®] КОМБІ слід негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитися 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 РАМІМЕД[®] КОМБІ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них). Після припинення прийому інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали.

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

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

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома. Гідрохлоротіазид, який належить до сульфаніламідів, може обумовлювати ідіосинкратичні реакції, що призводять до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, 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. У випадку якщо внутрішньоочний тиск залишиться після цього неконтрольованим, потребуватися 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 зумовлене тим, що у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

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

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

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

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ повідомляли про виникнення кашлю. Зазвичай цей кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення лікування. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ.

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

Препарат може впливати на результати таких лабораторних аналізів:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду в плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції парашитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Немеланомний рак шкіри. У двох епідеміологічних дослідженнях датського національного реєстру раку спостерігався підвищений ризик немеланомного раку шкіри (базальноклітинний рак та плоскоклітинний рак) при застосуванні високих сумарних доз гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути можливим механізмом для немеланомного раку шкіри.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик немеланомного раку шкіри та регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячних променів і ультрафіолетових променів, а також у разі впливу слід рекомендувати пацієнтам відповідний захист з метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно потенційно дослідити, включаючи гістологічні дослідження біопсій. Застосування гідрохлоротіазиду також може бути переглянуто у пацієнтів, які попередньо мали немеланомний рак шкіри (див. розділ «Побічні реакції»).

Оскільки препарат містить лактозу, пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Період годування груддю. Препарат РАМІМЕД® КОМБІ протипоказано застосовувати у період годування груддю. Кількість раміприлу та гідрохлоротіазиду, що проникає у грудне молоко, є такою, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу та гідрохлоротіазиду немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, може зазнати їх впливу. Оскільки немає належних даних щодо застосування раміприлу під час годування груддю, бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких у період годування груддю є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Застосування тіазиду матерям, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням продукування молока. Може виникати підвищена чутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця. Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких 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 матері.

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

Досліджень з вивчення 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 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.

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

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

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

Розпочинати лікування з найнижчої можливої дози. У разі необхідності дозу можна поступово збільшувати до досягнення цільового показника артеріального тиску. Максимальна дозволена доза становить 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу (застосовувати комбінацію препаратів у відповідному дозуванні).

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 розпочати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування. Якщо відмінити діуретик неможливо, рекомендується розпочинати лікування з найнижчої можливої дози раміприлу (1,25 мг на добу) у вигляді нефіксованої комбінації. У подальшому рекомендується перейти на початкову добову дозу, яка не перевищує 2,5 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротіазиду.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Через наявність гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам із порушеннями функції нирок можуть бути показані нижчі дози препарату. Пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв слід лікувати лише із застосуванням найнижчої дози фіксованої комбінації

раміприлу/гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлом. Максимальна дозволена добова доза становить 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки лікування препаратом слід розпочинати винятково під ретельним медичним наглядом. Максимальна добова доза* у таких випадках становить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Препарат протипоказаний у випадках 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 призначати дітям та підліткам, оскільки недостатньо даних щодо його ефективності та безпеки застосування для таких пацієнтів.

Передозування.

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

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад із гіперплазією передміхурової залози), тахікардії, слабкості, запаморочення, спазмів м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівня азоту сечовини 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 відновлення об'єму втраченої рідини та солей, введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату раміприл гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення обсягу циркулюючої крові внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів та сечової кислоти. Обидві речовини чинять необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції,

порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); часота невідома (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

Серцеві розлади: нечасто - ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки; часота невідома - інфаркт міокарда, ортостатична артеріальна гіпотензія.

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто - зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, зменшення кількості тромбоцитів; дуже рідко - апластична анемія; часота невідома - пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, у тому числі агранулоцитоз; панцитопенія, еозинофілія, гемоконцентрація у випадку затримки рідини.

З боку нервової системи: часто - головний біль, запаморочення; нечасто - вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дизгевзія, агеvзія; часота невідома - церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія.

З боку органів зору: нечасто - порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт; часота невідома - ксантопсія, зменшення слюзовиділення та вторинна гостра закритокутова глаукома та/або гостра міопія внаслідок дії гідрохлоротіазиду, хоріоїдальний випіт.

З боку органів слуху та лабіринту: нечасто - дзвін у вухах; часота невідома - порушення слуху.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади: часто - непродуктивний подразнюючий кашель, бронхіт; часота невідома - синусит, задишка, закладеність носа; дуже рідко - гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо - бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми, алергічний альвеоліт, некардіогенний набряк легень внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто - запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, неприємні відчуття у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду; дуже рідко - блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті, відчуття спраги; часота невідома - панкреатит (у поодиноких випадках повідомляли про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нечасто - порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; ниркова недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну; часота невідома - погіршення перебігу фонової протеїнурії, інтрестиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто - 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; часота невідома - токсичний епідермальний некроліз,

синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, ексфоліативний дерматит, фоточутливість, оніхолісис, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто - міалгія; часота невідома - артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку ендокринної системи: часота невідома - синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні та аліментарні розлади: часто - декомпенсація 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 гідрохлоротіазиду; нечасто - анорексія, зниження апетиту, зменшення рівня калію у плазмі внаслідок дії гідрохлоротіазиду; дуже рідко - підвищення рівня калію у плазмі внаслідок дії раміприлу; часота невідома - 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: нечасто - артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи; часота невідома - тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротизуючий ангіїт.

Порушення загального стану: часто - підвищена втомлюваність, астенія; нечасто - біль у грудях, пірексія; часота невідома - виснаження.

З боку імунної системи: часота невідома - анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл або анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

Гепатобіліарні розлади: нечасто - 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; часота невідома - гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто - транзиторна еректильна імпотенція; часота невідома - зниження лібідо, гінекомастія, статеві розлади.

Розлади з боку психіки: нечасто - пригнічення настрою, апатія, тривожність, нервозність, порушення сну, включаючи сонливість; часота невідома - сплутаність свідомості, порушення уваги, неспокій, зміни настрою.

Неоплазми доброякісні, злоякісні і неуточнені (включаючи кісти і поліпи): немеланомний рак шкіри (базальноклітинний рак та плоскоклітинний рак) при застосуванні гідрохлоротіазиду.

Опис окремих побічних реакцій.

Немеланомний рак шкіри: на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається зв'язок між розвитком немеланомного раку шкіри та застосуванням високих

сумарних доз гідрохлортіазиду (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період після реєстрації препарату є важливим заходом. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про випадки будь-яких побічних реакцій за допомогою системи фармаконагляду України.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Медокемі ЛТД (Центральний Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).
2. Актавіс ЛТД/Actavis LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. 1-10 вул. Константинополес, Лімассол, 3011, Кіпр/1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.
2. БЛБ015, БЛБ016, Балебел Індастріал Істейт, Зейтан ЗТН3000, Мальта/BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.