ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАМІЗЕС® КОМ

(RAMiZES COM)

Склад:

діючі речовини: раміприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг і гідрохлоротіазиду 25 мг або раміприлу 2,5 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна 102, кросповідон, гіпромелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг/25 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею з рискою та фаскою;

таблетки 2,5 мг/12,5 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею з рискою або таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею з рискою та фаскою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

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 і тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, активну судинозвужувальну речовину, і 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 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 і хлору в дистальних канальцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується збільшенням сечоутворення (через осмотичне зв'язування води). Виведення калію і магнію також збільшується, тоді як виведення сечової кислоти зменшується. Можливі механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду полягають у зміні натрієвого балансу, зменшення обсягу 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 тривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого і 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 настає 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 і активності реніну у плазмі крові.

Одночасне застосування раміприлу і гідрохлоротіазиду. Застосування цієї комбінації призводить до більш значного зниження артеріального тиску, ніж застосування кожного з діючих речовин окремо. Одночасне застосування раміприлу і гідрохлоротіазиду зменшує втрату калію, яка супроводжує діуретичний ефект, імовірно, внаслідок пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Комбінування інгібітору АПФ з тіазидним діуретиком надає синергічний ефект, а також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої застосуванням самого діуретика.

Фармакокінетика.

Раміприл.

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація раміприлу у плазмі крові досягається протягом 1 години. Всмоктування становить мінімум 56 %, і на нього істотно не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому препарату в дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальні концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються 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 і 56 % для раміприлату.

Метаболізм. Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату і до дікетопіперазінового ефіру, дікетопіперазінової кислоти і глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

Виведення. Виведення метаболітів відбувається переважно через нирки. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. З огляду на потужне накопичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію із 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 більш тривалий при застосуванні низьких доз (1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є таким, що насичує. Після перорального прийому разової дози раміприлу ні раміприл, ні його метаболіт не виявлялися в грудному молоці. Однак невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий

кліренс раміприлату пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації раміприлату у плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції печінки перетворення раміприлу у раміприлат відбувається повільніше через зниження активності печінкових естераз. У таких пацієнтів спостерігається збільшення рівнів раміприлу у плазмі крові. Проте максимальні концентрації раміприлату в плазмі крові цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб з 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 протягом 24 годин. Період напіввиведення становить 5-6 годин.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням 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 порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не зазнавала суттєвих змін.

Не проводили жодного дослідження фармакокінетики гідрохлоротіазиду у пацієнтів з серцевою недостатністю.

Раміприл і гідрохлоротіазид. Одночасне застосування раміприлу і гідрохлоротіазиду не впливало на їх біодоступність. Комбінований препарат може вважатися біоеквівалентним препаратом, який містить окремі діючі речовини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у хворих, яким рекомендована комбінована терапія (раміприл та гідрохлоротіазид).

Протипоказання.

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

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

Пацієнти з артеріальною гіпотонією або гемодинамічно нестабільними станами.

Одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ і екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) і аферез ліпопротеїдів низької щільності з використанням декстрану сульфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

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

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

Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптомна гіперурикемія (подагра).

Анурія.

Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

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

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

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з діабетом, або пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну

< 60 мл/хв).

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Протипоказані комбінації.

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

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

Комбінації, що вимагають особливої обережності.

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин). Може виникнути гіперкаліємія, тому необхідно 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, які 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 привести до збільшення токсичності літію. Необхідно регулярно контролювати рівень літію у плазмі крові. При одночасному застосуванні тіазидних діуретиків може підвищуватися ризик виникнення токсичності літію і підвищуватися вже підвищений ризик виникнення токсичності літію, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ. Тому не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію раміприл/гідрохлоротіазид і літій.

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Рамізес® Ком. Більш того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком порушення функції нирок і збільшенням рівня калію в крові.

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

Кортикостероїди, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолон, вживання великої кількості лакриці, 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, які 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, ефекти яких впливають на зміни рівня калію в сироватці крові.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові і ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, ефекти яких впливають на зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), і наступних препаратів, що спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкової тахікардії) (в тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

- антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

- антиаритмічні засоби класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

- деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазін, 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 всередину. Порушення абсорбції гідрохлоротіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати мінімум за 1 годину до або через 4-6 годин після вживання цих препаратів.

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

Солі кальцію і препарати, які збільшують рівень кальцію у плазмі крові. При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можна очікувати збільшення концентрацій 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 разі дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо в разі, коли вводити значні дози контрастної речовини, що містить йод.

Пеніцилін. Екскреція гідрохлоротіазиду відбувається у дистальних канальцях нефрона, в зв'язку з чим 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 приймають інгібітори АПФ і 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. Повідомлялося про збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібітору неприлізину, наприклад рацекадотрилу (див. розділ «Особливості застосування»).

Саліцилати. При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватися гіперурикемія і зростати ризик ускладнень у вигляді подагри.

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

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

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

Бета-блокатори і діаксозид. 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, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів амантадину.

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

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол). Може виникнути потреба в корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності в збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біперіден). Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту і 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.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід починати 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 і, в разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом (див. розділи «Протипоказання» і «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 і погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначається вперше чи вперше підвищують дозу. Підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка потребує медичного спостереження, у тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;

- з декомпенсованою серцевою недостатністю;

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

- з одностороннім стенозом ниркової артерії при наявності іншої функціонуючої нирки;

- з вираженою або латентною нестачею рідини або електролітів (включаючи тих пацієнтів, які отримують діуретики);

- з цирозом печінки та/або асцитом;

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

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Рамізес® Ком може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів з тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи

може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти особливу обережність.

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

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 гіпотензії. У початковій фазі лікування пацієнт потребує ретельного медичного нагляду.

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

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

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

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

Контроль функції нирок. Функцію нирок необхідно контролювати до і під час проведення лікування і 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.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із захворюванням нирок тіазиди можуть спровокувати раптову появу уремії. У пацієнтів з 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 рішення щодо продовження лікування. Слід розглянути можливість припинення лікування діуретиком (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення електролітного балансу. Як і у всіх 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 (гіпокаліємія, гіпонатріємія і 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 із цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікування кортикостероїдами і АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Протягом 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 і пацієнтів з цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше.

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

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, спостерігалося виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (від 70 років), пацієнти, які не лікувалися або з недостатньо 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 показано одночасне застосування вищевказаних препаратів, рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Гіперкальціємія. Гідрохлоротіазид стимулює реабсорбцію кальцію в нирках, що може привести 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»).

При виникненні ангіоневротичного набряку лікування препаратом Рамізес® Ком слід негайно припинити і почати невідкладну терапію. Пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом протягом принаймні 12-24 годин і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Рамізес® Ком, відзначалися випадки ангіоневротичного набряку кишечнику (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

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

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу відзначалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Частіший контроль бажано проводити на початку лікування і за пацієнтами з порушенням функції нирок, пацієнтами з супутнім колагенозом (наприклад системний червоний вовчак або склеродермія) і за тими, хто одночасно приймає інші лікарські засоби, які можуть спричиняти зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

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

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 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 рівнів холестерину і 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 диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ.

Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома. Гідрохлоротіазид є препаратом сульфонаміду. Сульфаніламіди та похідні сульфонаміду можуть спричинити реакції ідіосинкразії, що призводять до тимчасової міопії і гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають у себе гострий початок, зниження гостроти зору або очного болю і зазвичай виникають в термін від декількох годин до декількох тижнів, після початку прийому препарату.

Нелікована гостра глаукома може призвести до стійкої втрати зору. Первинний захід лікування цього стану є припинення прийому препарату якнайшвидше. Швидка медична або хірургічна допомога може знадобитися в разі, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію до сульфонамідів або пеніциліну в анамнезі.

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

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

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

Препарат може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові;

- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження для оцінки функції паращитовидних залоз;

- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові.

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 Рамізес^{Ò} Ком протипоказано застосовувати у період годування груддю. Кількість раміприлу та гідрохлоротіазиду, що проникає у грудне молоко, є такою, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу та гідрохлоротіазиду немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, може зазнати їхнього 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 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 управлінні автотранспортним засобом або роботі з іншими механізмами). Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів.

Протягом декількох годин після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

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

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

Дорослі. Дозу слід коригувати індивідуально, залежно від ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії та наявності інших супутніх факторів ризику. Застосування фіксованої комбінації раміприлу і гідрохлоротіазиду, як правило, рекомендується тільки після титрування доз кожного з її окремих компонентів.

Починати лікування з найнижчої можливої дози. При необхідності дозу можна поступово збільшувати до досягнення цільового показника артеріального тиску. Максимальна допустима доза становить 10 мг раміприлу і 50 мг гідрохлоротіазиду на добу.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти, які отримують діуретики. Рекомендується проявляти 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.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У зв'язку з наявністю гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ˂ 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з порушеннями функції нирок можуть бути показані більш низькі дози препарату. Пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв слід лікувати тільки із застосуванням найнижчої дози фіксованої комбінації раміприлу/гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлом. Максимальна допустима добова доза становить 5 мг раміприлу і 25 мг гідрохлоротіазиду.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з легким і помірним порушенням функції печінки лікування препаратом слід починати винятково під пильним медичним наглядом. Максимальна добова доза в таких випадках становить 2,5 мг раміприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Препарат протипоказаний при тяжкому порушенні функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку. Початкова доза повинна бути нижча, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово у зв'язку з вищою імовірністю виникнення побічних реакцій.

Діти.

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

Передозування.

Симптомами передозування інгібіторів АПФ 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 і паралітична кишкова непрохідність.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад у пацієнтів з гіперплазію 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 уважно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне і 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 і солей, введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензинамід). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу. Виведення з організму тіазидних сечогінних засобів за допомогою діалізу незначне.

Якщо все ж передбачається проведення діалізу або гемофільтрації, слід враховувати небезпеку розвитку анафілактоїдних реакцій при застосуванні високопроточних мембран (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату Рамізес® Ком містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, в той час як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів і сечової кислоти. Обидві речовини надають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До важких побічних реакцій відносяться ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, важкі реакції з боку шкіри і нейтропенія/агранулоцитоз.

Частота виникнення побічних ефектів класифікується наступним чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до <1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до <1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення ступеня їх проявів.

Класи систем органів	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Невідомо

З боку серцево-судинної системи		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки		Інфаркт міокарда, ортостатична артеріальна гіпотензія
З боку крові та лімфатичної системи		Зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів	Апластична анемія	Пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, в тому числі агранулоцитоз, панцитопенія, еозинофілія; гемоконцентрація при затримці рідини
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агевзія		Церебральна ішемія, в тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія
З боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт		Ксантопсія, зменшення сльозовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду, вторинна гостра закритокутова глаукома та/або гостра міопія внаслідок дії гідрохлоротіазиду, хоріоїдний випіт
З боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах		Порушення слуху
З боку дихальної системи	Непродуктивний дратівливий 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, некардіогенний набряк легенів внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку травного каналу		Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, біль у животі, неприємні відчуття в животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, сухість у роті, біль у верхній частині живота, відчуття спраги	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні випадки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечнику, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду

З боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини в крові і креатиніну		Погіршення перебігу фонової протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку шкіри та її похідних		Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках - порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може призвести до летального результату; псоріатичний дерматит; гіпергідроз; висип; зокрема макулопапульозний; свербіж; алопеція		Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, мультиформна еритема, загострення перебігу псоріазу, ексфоліативний дерматит, фоточутливість, оніхолізис, пемфігоїдна або лихеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку ендокринної системи				Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини		Міалгія		Артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Метаболічні та аліментарні розлади	Декомпенсація цукрового діабету, зменшення толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечової кислоти, загострення подагри, збільшення рівня холестерину і/або тригліцеридів внаслідок дії гідрохлоротіази-ду	Анорексія, зниження апетиту, зменшення рівня калію в плазмі крові внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Підвищен-ня рівня калію в плазмі внаслідок дії раміприлу	Зниження рівня натрію в плазмі, глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, дегідратація внаслідок дії гідрохлоротіазиду, 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, некротичний ангіїт
Порушення загального стану	Втома, астенія	Біль у грудях, пірексія		Виснаження
З боку імунної системи				Анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл або анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
З боку печінки та жовчовивід-них шляхів		Холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним результатом), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин
З боку репродуктив-ної системи і молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія
З боку психіки		Зниження настрою, апатія, тривожність, нервозність, порушення сну, включаючи сонливість		Сплутаність свідомості, порушення уваги
Пухлини доброякісні, злоякісні та невизначені (в тому числі кісти та поліпи)				НМРШ (БКК і ПКК): на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено взаємозв’язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ (див. також розділи «Фармакологічні властивості» і «Особливості застосування»)

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім

законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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