

## ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

### **РАМАЗІД Н**

#### **Склад:**

*діючі речовини:* раміприл, гідрохлоротіазид;

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

*допоміжні речовини:* натрію гідрокарбонат, кальцію сульфату дигідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, пігмент PB24823 Reddish Brown: крохмаль прежелатинізований, оксид заліза чорний (E172), оксид заліза червоний (E172), оксид заліза жовтий (E172).

#### **Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* плоскі, капсулоподібні таблетки без оболонки, рожевого або майже рожевого кольору, з насічкою з одного боку та на бокових стінках, з маркуванням «R2».

#### **Фармакотерапевтична група.**

Комбіновані препарати інгібіторів  
ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ C09B A05.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Механізм дії*

Рамазід Н має антигіпертензивну і сечогінну властивість. Раміприл і гідрохлоротіазид застосовують окремо або разом для антигіпертензивної терапії. Антигіпертензивні ефекти обох сполук є взаємодоповнювальними.

Ефекти зі зниження артеріального тиску, які мають обидва компоненти препарату при сумісному застосуванні, сильніші, ніж у кожного компонента при монотерапії. У хворих, яких лікували раміприлом і тіазидним діуретиком, змін рівня калію в сироватці не було (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Фармакодинаміка.*

*Раміприл.* Застосування раміприлу спричиняє виражене зниження периферичного опору артерій.

Прийом раміприлу хворим з артеріальною гіпертензією знижує артеріальний тиск в положенні пацієнта лежачи і стоячи без збільшення частоти серцевих скорочень.

У більшості хворих поява антигіпертензивного ефекту після однієї дози проявляється через 1–2 години після прийому внутрішньо. Максимальний ефект одноразової дози, як правило, досягається через 3–6 годин після прийому внутрішньо. Антигіпертензивний ефект одноразової дози зазвичай триває до 24 годин.

Раптова відміна раміприлу не спричиняє швидкого і надмірного зворотного підвищення артеріального тиску.

*Гідрохлоротіазид.* Виведення води і солей починається приблизно через 2 години після прийому, досягає свого максимуму через 3–6 годин і триває від 6 до 12 годин.

Для розвитку антигіпертензивного ефекту потрібно декілька днів, а для досягнення оптимального терапевтичного ефекту необхідно 2–4 тижні.

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлортіазидом і немеланомним раком шкіри. Одне дослідження охоплювало пацієнтів із 71 533 випадками базальноклітинної карциноми (БКК) та 8 629 випадками плоскоклітинної карциноми (ПКК), із 1 430 883 та 172 462 пацієнтів групи контролю відповідно. Високий рівень застосування гідрохлортіазиду (сукупно  $\geq 50\,000$  мг) був пов'язаний із скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) – для ПКК. Чіткий

взаємозв'язок між сукупною дозою та результатами спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між ризиком раку губи (ПКК) та дією гідрохлортіазиду: 633 випадки раку губи (ПКК) виявлено на 63 067 контрольного населення. Було продемонстровано чіткий взаємозв'язок із сукупною дозою для кожного пацієнта зі скоригованим КР 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), КР 3,9 (3,0–4,9) – для високої сукупної дози (щонайменше 25 000 мг) та КР 7,7 (5,7–10,5) – для найвищої сукупної дози (щонайменше 100 000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

*Фармакокінетика.*

### Раміприл

*Всмоктування.* Після прийому внутрішньо раміприл швидко всмоктується. За вимірами отриманої в сечі радіоактивності, всмоктування раміприлу становить не менше 56 %. Прийом раміприлу одночасно з їжею не впливає суттєво на всмоктування.

*Розподіл.* У результаті активації/метаболізації попередника лікарського засобу біодоступність прийнятого внутрішньо раміприлу становить приблизно 20 %.

Біодоступність раміприлату після прийому внутрішньо 2,5 мг і 5 мг раміприлу становить приблизно 45 % порівняно з його доступністю після внутрішньовенного введення тих самих доз.

Максимальні плазмові концентрації раміприлу досягаються в межах 1 години після перорального прийому.

Максимальні плазмові концентрації раміприлату досягаються через 2–4 години після перорального прийому раміприлу.

Зв'язок раміприлу і раміприлату з білками становить відповідно приблизно 73 % і приблизно 56 %.

*Метаболізм.* Раміприл піддається інтенсивному первинному метаболізму в печінці, що спричиняє утворення єдиного активного метаболіту – раміприлату (гідроліз, що відбувається, головним чином, у печінці). Окрім цієї метаболізації в раміприлат раміприл глюкуронізується і перетворюється на дикетопіперазин раміприлу (складний ефір). Раміприлат теж глюкуронізується і перетворюється на дикетопіперазин раміприлату (кислота).

При введенні високих доз раміприлу (10 мг) зниження печінкової функції затримує метаболізацію раміприлу в раміприлат, спричиняючи підвищення плазмових рівнів раміприлу.

*Виведення.* Після перорального прийому 10 мг міченого радіоактивним ізотопом раміприлу приблизно 40 % загальної радіоактивності виводиться з каловими масами і приблизно 60 % – із сечею.

Період напіввиведення раміприлу – приблизно 1 година.

Приблизно 80–90 % метаболітів, що виявляються у сечі та жовчі, є метаболітами раміприлу і раміприлату. Глюкуронід раміприлу і дикетопіперазин раміприлу становлять близько 10–20 % загальної кількості метаболітів, тоді як на неметаболізований раміприл припадає близько 2 %.

Плазмові концентрації раміприлату знижуються у декілька фаз. Період напіввиведення у фазі початкового розподілу та виведення дорівнює приблизно 3 години. За цією фазою слідує проміжна фаза (період напіввиведення близько 15 годин) і кінцева фаза з дуже низькими плазмовими концентраціями раміприлату і періодом напіввиведення, що становить близько 4–5 днів.

Незважаючи на тривалу кінцеву фазу, одна добова доза раміприлу, що дорівнює 2,5 мг і вище, забезпечує рівноважні плазмові концентрації раміприлату приблизно через 4 дні. Ефективний період напіввиведення дорівнює 13–17 годинам в умовах застосування багаторазових доз.

Виведення раміприлату нирками знижене у хворих з порушенням ниркової функції, нирковий кліренс раміприлату знаходиться в пропорційній залежності від кліренсу креатиніну. Це призводить до збільшення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються повільніше, ніж у суб'єктів з нормальною нирковою функцією (див. розділ «Особливості застосування»).

### Гідрохлоротіазид

*Всмоктування.* Приблизно 70 % гідрохлоротіазиду всмоктується при застосуванні внутрішньо; біодоступність гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо становить близько 70 %.

*Розподіл.* Майже 40% гідрохлоротіазиду вступає у зв'язок із білками плазми.

*Метаболізм.* Гідрохлоротіазид піддається незначному печінковому метаболізму; активності, що індукує або інгібує ізоензимами CYP450, не виявлено.

*Виведення.* Гідрохлоротіазид виводиться, в основному, нирками (більше 95 %) у незміненому стані. Після перорального застосування однієї дози 50–70 % гідрохлоротіазиду виводиться у межах 24 годин.

Період напіввиведення становить 5–6 годин. При нирковій недостатності виведення знижується, а період напіввиведення подовжується. Нирковий кліренс гідрохлоротіазиду тісно пов'язаний із кліренсом креатиніну.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Педіатрія*

Даних немає.

##### *Геріатрія*

Кінетика раміприлу і раміприлату у літніх пацієнтів схожа з кінетикою у молодих пацієнтів.

##### *Стать*

Даних немає.

##### *Раса*

Середня реакція на монотерапію інгібітором АПФ у чорношкірих хворих з артеріальною гіпертензією (зазвичай хворі з низьким рівнем реніну) слабша, ніж у нечорношкірих хворих.

##### *Серцево-судинна недостатність*

Кліренс гідрохлоротіазиду може бути зниженим у хворих із застійною серцевою недостатністю.

##### *Жінки, які годують груддю*

Гідрохлоротіазид проникає в грудне молоко у невеликих кількостях.

Раміприл проникає у грудне молоко (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Печінкова недостатність*

Істотних змін у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду при цирозі печінки не відзначено.

У хворих з порушенням печінкової функції плазмові рівні раміприлу збільшуються у 3–6 разів, але максимальні концентрації раміприлату у таких хворих не відрізняються від максимальних концентрацій, що спостерігалися у хворих з нормальною функцією печінки.

Метаболізм у печінці не відіграє великої ролі у виведенні гідрохлоротіазиду.

Гідрохлоротіазид не можна призначати при печінковій комі та прекоматозному стані. Його слід застосовувати з обережністю хворим із прогресуючим захворюванням печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Ниркова недостатність*

Виведення раміприлу, раміприлату і його метаболітів нирками знижене у хворих з порушенням функції нирок, а нирковий кліренс раміприлату знаходиться у пропорційній залежності від кліренсу креатиніну. Це призводить до збільшення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються повільніше, ніж у хворих з нормальною функцією нирок.

Після багаторазових доз 5 мг раміприлу у хворих із кліренсом креатиніну  $< 40$  мл/хв/1,73м<sup>3</sup> збільшується максимальна концентрація в плазмі крові та площа під кривою «концентрація–час» раміприлу і раміприлату порівняно з нормальними суб'єктами.

Кліренс гідрохлоротіазиду при нирковій недостатності знижується.

Гідрохлоротіазид повинен бути в достатній концентрації в точці прикладання його дії в ниркових канальцях для того, щоб забезпечити терапевтичний ефект. Гідрохлоротіазид потрапляє на місце своєї дії майже виключно в ході секреції в канальцеву рідину за допомогою сотранспортера органічної кислоти. При помірному ступені ниркової недостатності для досягнення достатніх концентрацій препарату на місці його дії потрібні вищі дози у зв'язку зі зниженням канальцевої секреції при нирковій недостатності. Однак гідрохлоротіазид виявляється неефективним, якщо кліренс креатиніну зменшується нижче 30–50 мл/хв.

#### *Генетичний поліморфізм*

Даних немає.

**Клінічні характеристики.*****Показання.***

Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у хворих, яким рекомендована комбінована терапія раміприлом та гідрохлоротіазидом.

***Протипоказання.***

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

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани.

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

Значний 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. Анурія.

Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»). Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкальціємія. Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптомна гіперурикемія (подагра).

Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з помірним чи тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв).

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

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

#### Протипоказані комбінації.

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

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

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину II протипоказано для застосування пацієнтам з діабетичною нефропатією та не рекомендовано для застосування 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, 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).* Збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» стосовно діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші діючі речовини (наприклад епінєфрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу.* Рекомендується регулярно контролювати артеріальний тиск.

*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 підвищується ризик виникнення токсичності літію та збільшується вже підвищений ризик виникнення токсичності літію, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ. Тому не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію раміприл/гідрохлоротіазид та літій.

*Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін.* Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид здатен послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівні глюкози у крові. Метформін слід застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота.* Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Рамазід Н. До того ж, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком порушення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

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

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

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

*Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові*

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

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

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

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

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

*Солі кальцію та препарати, що збільшують рівень кальцію у плазмі крові.* При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можна очікувати збільшення концентрацій кальцію у плазмі крові, тому необхідно ретельно контролювати рівень кальцію у плазмі крові.

*Карбамазепін.* Існує ризик виникнення гіпонатріємії внаслідок посилення ефекту гідрохлоротіазиду.

*Контрастні речовини, що містять йод.* У разі дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо 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 приймають інгібітори АПФ та вілдагліптин.

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

*Гепарин.* Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

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

*Циклоспорин.* При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватися гіперурікемія 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 пацієнтом.

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

*Амантадин.* Тіазиди, у тому числі гідрохлоротіазид, збільшують ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

*Пресорні аміни (наприклад, адреналін).* Можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, але не настільки, щоб виключити їх застосування.

*Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлортіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності у збільшені дози пробенециду чи сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

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

*Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів*

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

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

### **Особливості застосування.**

*Важливі застереження і заходи безпеки*

Інгібітори АПФ при прийомі їх у період вагітності можуть заподіяти шкоду плоду, що розвивається, і навіть спричинити його загибель. Якщо вагітність підтверджена, слід якомога швидше відмінити препарат Рамазід Н.

*Немеланомний рак шкіри*

Підвищений ризик немеланомного раку шкіри (БКК і ПКК) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлортіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може виступати можливим механізмом розвитку даних патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами, слід повідомити про ризик виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати регулярно перевіряти шкіру на наявність нових утворень або

змін уже наявних утворень та негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно обстежити, включаючи гістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Пацієнтам слід порекомендувати обмежити вплив сонячних та ультрафіолетових променів, користуватися належним захистом під час перебування під дією сонячних або УФ-променів, щоб мінімізувати ризик раку шкіри. Крім того, слід з обережністю призначати препарати, що містять гідрохлортіазид, пацієнтам із раком шкіри в анамнезі (див. також розділ «Побічні реакції»).

#### *Ангіоневротичний набряк*

Ангіоневротичний набряк був зареєстрований у хворих, які лікувалися інгібіторами АПФ, у т. ч. раміприлом. Ангіоневротичний набряк із залученням гортані може призвести до летального наслідку. При розвитку стенозу гортані або ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика або голосової щілини слід негайно припинити прийом препарату Рамазід Н, надати хворому відповідну медичну допомогу, забезпечити суворий нагляд доти, доки не зникне набряк. У випадках, коли набряк обмежується обличчям і губами, стан зазвичай поліпшується без лікування, проте для зняття симптомів можуть бути корисні антигістамінні засоби. При поширенні набряку на язик, голосову щілину або глотку можлива обструкція дихальних шляхів. У таких випадках необхідно невідкладно розпочати відповідне лікування, у тому числі ввести підшкірно 0,3–0,5 мл 1:1000 розчину епінефрину.

Ангіоневротичний набряк, у т. ч. набряк гортані, може настати, головним чином, після прийому першої дози Рамазиду Н. Слід заздалегідь попереджати про це хворих і закликати їх негайно повідомляти лікаря про підозрілі симптоми, що вказують на ангіоневротичний набряк, такі як набряк обличчя, кінцівок, очей, губ, язика, утруднення при ковтанні або диханні. Пацієнтам необхідно негайно припинити прийом Рамазиду Н і проконсультуватися у лікаря.

Інтестинальний ангіоневротичний набряк був зареєстрований у хворих, яких лікували інгібіторами АПФ. Такі хворі скаржилися на біль у животі (з нудотою і блюванням або без них); у деяких випадках також спостерігався набряк обличчя. Симптоми інтестинального ангіоневротичного набряку зникали після відміни інгібітору АПФ (див. розділ «Побічні реакції»).

У хворих негроїдної раси ангіоневротичний набряк, пов'язаний з терапією інгібітором АПФ, зустрічається частіше, ніж у хворих європеїдної раси.

Хворі з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не пов'язаний з терапією інгібітором АПФ, мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку під час прийому інгібітору АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

### *Кашель*

Зареєстровано випадки сухого, стійкого кашелю, який, як правило, зникає тільки після відміни Рамазиду Н. Він, імовірно, пов'язаний із прийомом раміприлу – інгібітору АПФ, що входить до складу препарату Рамазид Н. Це потрібно враховувати при проведенні диференціального діагнозу кашлю.

### *Серцево-судинна система*

#### *Стеноз аорти*

Існує теоретичне припущення, що хворі з аортальним стенозом мають підвищений ризик зниження коронарної перфузії під час лікування вазодилататорами.

#### *Артеріальна гіпотензія*

Як правило, після прийому першої або другої дози раміприлу або після збільшення дози спостерігаються симптоми артеріальної гіпотензії. Її розвиток найбільш ймовірний у хворих, циркулюючий об'єм крові яких знижений у результаті діуретичної терапії, обмеженого надходження солі з їжею, діалізу, діареї або блювання. Надмірне зниження артеріального тиску у хворих з ішемічною хворобою серця або судинно-мозковим захворюванням може спричинити інфаркт міокарда або розлад судинно-мозкового кровообігу (див. розділ «Побічні реакції»). У зв'язку з можливим зниженням артеріального тиску у таких хворих лікування препаратом Рамазид Н можна починати тільки під суворим медичним наглядом. Такі хворі підлягають суворому нагляду в перші тижні лікування і при збільшенні дози Рамазиду Н. У хворих з тяжкою застійною серцевою недостатністю (у тому числі такою, яка супроводжується нирковою недостатністю) терапія інгібітором АПФ може спричинити надмірну артеріальну гіпотензію і супроводжуватися олігурією та (або) прогресуючою азотемією, а у поодиноких випадках – гострою нирковою недостатністю та призводити до летального наслідку.

При розвитку артеріальної гіпотензії хворого необхідно покласти горілиць, а при необхідності провести внутрішньовенну інфузію 0,9 % хлористого натрію. Відповідна реакція у вигляді мінущої гіпотензії у хворих з артеріальною гіпертензією не є протипоказанням для подальшого прийому препарату, що

зазвичай не викликає проблем після того, як артеріальний тиск підвищиться внаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові. Проте може виникнути необхідність у призначенні малих доз Рамазиду Н. Для хворих, які одержують лікування після гострого інфаркту міокарда, слід розглянути необхідність відміни Рамазиду Н (див. розділ «Побічні реакції»).

Усіх хворих слід попереджати, що посилене потовиділення і дегідратація можуть призвести до надмірного зниження артеріального тиску через зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Інші причини зниження ОЦК, наприклад блювання і пронос, теж можуть спричинити зниження артеріального тиску.

### Гематологія

#### *Нейтропенія і агранулоцитоз*

Інгібітори АПФ можуть спричиняти нейтропенію і пригнічувати кістковий мозок. Було зареєстровано декілька випадків агранулоцитозу, нейтропенії та лейкопенії, у яких не можна виключити причинний зв'язок з раміприлом (див. розділ «Побічні реакції»). Досвід щодо застосування препарату свідчить про поодинокі випадки їх виникнення. Слід приділити увагу періодичному контролю білих клітин крові, особливо у хворих з колагенним захворюванням судин та/або захворюваннями нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Хворі повинні негайно повідомляти своєму лікарю про появу в них будь-яких ознак інфекційного захворювання (наприклад, запалення горла, підвищення температури тіла), оскільки такі ознаки інфекційного захворювання можуть бути ознаками нейтропенії (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Печінка і жовчовивідні шляхи

Під час лікування інгібіторами АПФ у хворих з уже наявними змінами печінки (а також без них) розвивався гепатит [гепатоцелюлярний та/або холестатичний], підвищувалась активність ферментів печінки та/або рівнів білірубину в сироватці крові (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості випадків зміни були оборотними при відміні препарату.

У поодиноких випадках прийом інгібіторів АПФ, у тому числі раміприлу, був пов'язаний із синдромом, що починався з холестатичної жовтяниці і переходив у фульмінантний некроз печінки та іноді призводив до летального наслідку. Патомеханізм цього синдрому незрозумілий. Хворі повинні припинити прийом інгібітору АПФ і отримати відповідну медичну допомогу у випадку розвитку в них жовтяниці або вираженого підвищення рівня печінкових ферментів.



Необхідно порадити хворим звернутися до свого лікаря при розвитку в них симптомів, що вказують на ймовірний зв'язок з порушенням печінкової функції. Сюди належать «симптоми типу вірусних», що виникають у перші тижні або місяці лікування (такі як підвищення температури тіла, нездужання, м'язовий біль, висипання або аденопатія, які також можуть бути індикаторами реакцій підвищеної чутливості), і біль у животі, нудота або блювання, втрата апетиту, жовтяниця, свербіж або інші недосліджені симптоми, які виникають у ході лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо у хворого, який приймає Рамазід Н, виникнуть будь-які симптоми, зокрема у перші тижні або місяці лікування, рекомендується провести повний аналіз функції печінки та інші необхідні обстеження. У відповідних випадках може потребуватися відміна Рамазиду Н.

Застосування тіазидів хворим з порушенням функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки потребує обережності, оскільки мінімальні зміни водно-електролітного балансу можуть спровокувати печінкову кому. Контрольовані клінічні дослідження за участю хворих з цирозом та/або з дисфункцією печінки відсутні. З особливою обережністю слід застосовувати Рамазід Н хворим з уже наявними порушеннями печінки. У таких хворих ще до призначення препарату слід провести аналізи вихідного стану печінки і суворо контролювати відповідну реакцію та метаболічні ефекти.

### Імунна система

#### *Анафілактоїдні реакції на інгібітори АПФ*

Анафілактоїдні реакції були зареєстровані у хворих, які перебували на діалізі із застосуванням високопроточних мембран [наприклад, поліакрилонітрил (ПАН)] і одночасно одержували інгібітор АПФ. У разі появи таких симптомів, як нудота, спазм у животі, відчуття печіння, ангіоневротичний набряк, задишка і тяжка форма артеріальної гіпотензії слід негайно припинити діаліз. Антигістамінні препарати не знімають ці симптоми. Для таких хворих слід розглянути застосування іншого типу діалізуючих мембран або антигіпертензивних засобів іншого класу.

У поодиноких випадках у хворих, які одержували інгібітор АПФ під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності, що проводилися за допомогою сульфату декстрану, розвивалися загрозливі для життя анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдавалося уникнути за допомогою тимчасового припинення терапії інгібітором АПФ перед проведенням кожного чергового аферезу.

Отримано окремі повідомлення про хворих із тривалими загрозливими для життя анафілактоїдними реакціями, що виникали під час специфічної гіпосенсибілізації отрутою гіменоптер (наприклад, бджіл, ос). У деяких хворих цих реакцій вдавалося уникнути, якщо інгібітори АПФ було тимчасово відмінено на термін тривалістю не менше 24 години, але при ненавмисному повторному введенні реакції відновлювалися.

#### *Підвищена чутливість до тіазидних діуретиків*

Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду можливі незалежно від наявності в анамнезі алергії або бронхіальної астми.

Випадки загострення або активації системного червоного вовчака були зареєстровані у хворих, які лікувалися гідрохлоротіазидом.

#### *Метаболізм*

Тіазиди, у т.ч. гідрохлоротіазид, можуть спричиняти порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз).

Можливий розвиток гіперурикемії або гострого нападу подагри у деяких хворих при застосуванні тіазидних діуретиків.

Тіазидні діуретики можуть знижувати рівень зв'язаного з протеїном йоду, не викликаючи ознак дисфункції щитовидної залози.

Було продемонстровано, що тіазиди збільшують виведення магнію, що може призвести до гіпомагніємії.

Тіазидні діуретики можуть знизити виведення кальцію із сечею. Тіазиди можуть спричиняти тимчасове і незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Перш ніж проводити аналізи функції паращитовидної залози, слід відмінити тіазиди.

Діуретична терапія тіазидами може супроводжуватися підвищенням рівня холестерину, тригліцеридів і глюкози.

Може потребуватися коригування дози інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. Під час проведення терапії тіазидними діуретиками латентний цукровий діабет може набути відкритої форми.



Призначення інгібіторів АПФ хворим, які страждають на діабет, може посилити ефект інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів зі зниженням рівня глюкози в крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У ході клінічних досліджень підвищені концентрації калію в сироватці (більше 5,7 мекв/л) спостерігалися приблизно у 1 % хворих на артеріальну гіпертензію, яких лікували інгібітором АПФ – раміприлом. Найчастіше це були ізольовані показники, які нормалізувалися, незважаючи на продовження лікування. До факторів ризику розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, цукровий діабет та одночасне застосування засобів для лікування гіпокаліємії або інших лікарських препаратів, пов'язаних з підвищенням вмісту калію в сироватці (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворі не повинні застосовувати солезамінники, що містять калій, без попередньої консультації лікаря.

### Хірургія і анестезія

Рамазід Н може блокувати утворення ангіотензину II, що виникає у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну у хворих при хірургічному втручанні або анестезії, проведених із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію. Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, її можна коригувати за допомогою розчинів, що збільшують ОЦК.

Тіазиди можуть посилити відповідну реакцію на тубокурарин.

Слід попереджати хворих про необхідність поінформувати свого лікаря про те, що вони приймають інгібітор АПФ, якщо хворим будуть проводити хірургічну операцію або анестезію.

### Нирки

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у чутливих хворих спостерігали зміни ниркової функції. У хворих, ниркова функція яких залежить від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наприклад у хворих із двобічним стенозом ниркової артерії, однобічним стенозом ниркової артерії єдиної нирки або з тяжкою застійною серцевою недостатністю, лікування засобами, що пригнічують цю систему, супроводжувалося розвитком олігурії, прогресуючої азотемії, у поодиноких випадках – гострою нирковою

недостатністю та/або летальним наслідком. У чутливих хворих одночасне застосування діуретичного препарату може підвищити ризик.

Застосування Рамазиду Н передбачає відповідну оцінку стану ниркової функції хворого.

Препарат Рамазід Н слід з обережністю застосовувати хворим з нирковою недостатністю, оскільки їм можуть потребуватися знижені дози або збільшення інтервалу між прийомом препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У ході лікування слід здійснювати ретельний контроль ниркової функції так само точно, як при нирковій недостатності.

Тіазиди можуть бути непридатні для хворих з порушенням ниркової функції, вони неефективні при показниках креатиніну  $\leq 30$  мл/хв (помірна або тяжка форма ниркової недостатності).

Гідрохлоротіазид може сприяти розвитку азотемії або посилювати її. Кумулятивні ефекти препарату можливі у хворих з порушенням ниркової функції. Якщо азотемія і олігурія, що посилюються, розвиваються під час лікування тяжкого прогресуючого захворювання нирок, сечогінну терапію необхідно припинити.

### Геріатрія

Внаслідок зменшення серцево-судинних резервів у хворих літнього віку (> 65 років) можлива підвищена чутливість.

### Контроль і лабораторні аналізи

#### *Гематологія*

Необхідно періодично контролювати кількість білих клітин крові, щоб виявити можливу лейкопенію, обумовлену інгібітором АПФ (раміприлом), що входить до складу Рамазиду Н. Частіше контроль рекомендується проводити хворим у початковій фазі лікування та хворим з порушенням ниркової функції, хворим із супутнім колагенним захворюванням (наприклад червоний вовчак, склеродермія) і хворим, які проходять лікування іншими лікарськими засобами, здатними спричинити зміни в картині крові.

#### *Метаболізм*

Необхідний відповідний контроль електролітів і цукру крові.

### *Ниркова функція*

Застосування Рамазиду Н повинно супроводжуватися відповідним аналізом ниркової функції. У ході лікування необхідно проводити такий же суворий контроль ниркової функції, як і при нирковій недостатності.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Препарат протипоказано застосовувати вагітним та жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, лікування препаратом слід негайно припинити та, у разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом.

Відомо, що лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II у II та III триместрах вагітності спричиняє фетотоксичну дію (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та може провокувати прояви неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

У разі тривалого застосування гідрохлоротіазиду у III триместрі вагітності може виникнути фетоплацентарна ішемія, а також існує ризик затримки розвитку росту. Крім того, у новонароджених, які зазнали впливу препарату незадовго до народження, спостерігалися поодинокі випадки гіпоглікемії та тромбоцитопенії. Гідрохлоротіазид може зменшувати плазматичний об'єм та матково-плацентарний кровообіг.

*Годування груддю.* Препарат протипоказано застосовувати у період годування груддю. Бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

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

Рамазід Н може знизити увагу та/або швидкість реакції у хворих, особливо на початку лікування. Тому слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. Слід попереджати хворих про необхідність повідомляти лікаря, якщо у них виникає стан безтурботності, особливо у перші

дні лікування препаратом Рамазід Н. Якщо у хворого настане синкопе, йому слід припинити прийом препарату і проконсультуватися з лікарем.

### ***Спосіб застосування та дози.***

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

Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати. У разі необхідності таблетку 5 мг/12,5 мг можна розділити на рівні половинки.

*Дорослі.* Дозу слід підбирати індивідуально залежно від особливостей пацієнта та рівнів артеріального тиску. Застосування фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду, як правило, 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 добова доза становить 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу (для досягнення необхідного дозування слід 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 почати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* Через наявність у складі препарату гідрохлоротіазиду препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Пацієнтам з порушенням функції нирок можуть бути показані нижчі дози препарату. Пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв слід лікувати лише із застосуванням найнижчої дози фіксованої комбінації раміприлу/гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлом. Максимальна добова доза становить 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* Пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки лікування препаратом слід розпочинати винятково під ретельним медичним наглядом. Максимальна добова доза у таких випадках становить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Препарат протипоказаний у випадках тяжкого порушення функції печінки.

*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.

*Діти.*

Не застосовувати.

### ***Передозування.***

Виникнення симптомів передозування є у першу чергу наслідком суттєвої втрати рідини та електролітів. Симптомами передозування інгібіторів АПФ є надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія), порушення серцевого ритму (брадикардія, тахікардія), ниркова недостатність, слабкість, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини крові (в основному ниркова недостатність), розлади свідомості, в тому числі кома, епілептичні напади, парез та паралітична кишкова непрохідність.

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

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне та підтримувальне. 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.

У випадку артеріальної гіпотензії і шоку рекомендується введення рідини та електролітів (калію, натрію, магнію). До нормалізації стану пацієнта необхідний контроль балансу рідини та електролітів і функції нирок.

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК 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 мають 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не може бути розрахована за наявними даними).

*Серцеві розлади:* нечасто – ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки; невідомо – інфаркт міокарда.

*Судинні розлади:* нечасто – артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи; невідомо – тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротичний ангіїт.

*З боку крові та лімфатичної системи:* нечасто – зменшення кількості лейкоцитів та еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів; дуже рідко – апластична анемія; невідомо – пригнічення функції кісткового мозку, нейтропенія, в 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, дисгевзія, агевзія; невідомо – церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія, судоми, дезорієнтація.

*З боку органів зору:* нечасто – порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт; невідомо – ксантопсія, зменшення сльозовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

*З боку органів слуху та лабіринту:* нечасто – дзвін у вухах; невідомо – порушення слуху.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади:* часто – непродуктивний подразливий кашель, бронхіт; нечасто – синусит, задишка, закладеність носа; невідомо – бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт; респіраторний дистрес, у тому числі пневмоніт; некардіогенний набряк легень внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

*З боку травного 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; невідомо – панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* нечасто – порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, підвищення рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові; невідомо – погіршення перебігу фонової протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду, гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* нечасто – ангіоневротичний набряк (у виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок); псоріатичний дерматит, гіпергідроз, висипання, зокрема макулопапульозне; свербіж, алопеція; невідомо – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, ексfolіативний дерматит, фоточутливість, оніхолізіс, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду.



*Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кісти і поліпи):* невідомо – немеланомний рак шкіри (БКК та ПКК) внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

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

*З боку ендокринної системи:* невідомо – 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 крові внаслідок дії гідрохлоротіазиду; дуже рідко – підвищення рівня калію у плазмі внаслідок дії раміприлу; невідомо – 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.

*Порушення загального стану:* часто – підвищена втомлюваність, астенія; нечасто – біль у грудях, пірексія; невідомо – виснаження.

*З боку імунної системи:* невідомо – анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл чи анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл, анафілактичний шок, пурпура.

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югатів білірубину,

калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду; невідомо – гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин.

*З боку репродуктивної системи:* нечасто – транзиторна еректильна імпотенція; невідомо – зниження лібідо, гінекомастія, статеві розлади.



*Психічні розлади:* нечасто – пригнічення та зміни настрою, апатія, тривожність, нервовість, порушення сну, включаючи сонливість; невідомо – сплутаність свідомості, порушення уваги, неспокій.

*Опис окремих побічних реакцій:* немеланомний рак шкіри для діючої речовини гідрохлоротіазид: на основі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається сукупний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та виникненням немеланомного раку шкіри (див. також розділи «Фармакологічні властивості» і «Особливості застосування»).

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери або 10 блістерів у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

Актавіс ЛТД, Мальта.

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

BLB 016, Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун ZTN3000, Мальта.