

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**Рамі САНДОЗ® композитум**

**( Rami SANDOZ® compositum )**

### **Склад:**

*діючі речовини:* раміприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг і гідрохлоротіазиду 25 мг;

*допоміжні речовини:* натрію гідрокарбонат, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі довгасті, плоскі, з фаскою, з рискою з обох боків. Тиснення з одного боку «R 30».

**Фармакотерапевтична група.**

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ C09B A05.

***Фармакологічні властивості.***

Механізм дії.

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

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону. У пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої, як правило, характерний низький рівень активності реніну) реакція на монотерапію інгібіторами АПФ у середньому була менш вираженою, ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

Гідрохлоротіазид. Гідрохлоротіазид - це тіазидний діуретик. Що стосується тіазидних діуретиків, то механізм їх антигіпертензивної дії поки що остаточно не з'ясований. Вони пригнічують реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних каналцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується збільшенням сечоутворення (внаслідок осмотичного зв'язування води). Виведення калію та магнію також збільшується, тоді як виведення сечової кислоти зменшується. Можливі механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду полягають у зміні натрієвого балансу,

зменшенні об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

#### *Фармакодинаміка.*

Раміприл. Застосування раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Як правило, значних змін ниркового плазматому або швидкості клубочкової фільтрації не відбувається. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією раміприл призводить до зниження артеріального тиску як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає приблизно через 1-2 години після перорального прийому разової дози препарату. Максимальний ефект після перорального прийому разової дози зазвичай настає через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому разової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

При тривалому лікуванні із застосуванням раміприлу максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 3-4 тижні. Доведено, що при довготривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

Гідрохлоротіазид. Початок діуретичного ефекту гідрохлоротіазиду настає приблизно через 2 години і триває протягом 6-12 годин, а максимальний ефект досягається через 4 години.

Антигіпертензивний ефект настає через 3-4 дні лікування і може тривати протягом 1 тижня після завершення лікування.

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

Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду. У ході клінічних досліджень було встановлено, що застосування цієї комбінації призводить до більш значного зниження артеріального тиску, ніж застосування кожної з діючих речовин окремо. Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду зменшує втрату калію, яка супроводжує діуретичний ефект, імовірно, внаслідок пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Комбінування інгібітору АПФ з тіазидним діуретиком спричиняє синергічний ефект, а також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії, спричиненої застосуванням самого діуретика.

#### *Фармакокінетика.*

##### Раміприл.

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

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 раміприлу становить приблизно 73 % та раміприлату - 56 %.

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

Виведення. Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. Через потужне насичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію зі зв'язку з ферментом раміприлат має пролонговану термінальну фазу виведення при дуже низьких концентраціях у плазмі крові. Ефективний період напіввиведення раміприлу після прийому повторних доз 5-10 мг раміприлу 1 раз на добу становить 13-17 годин і довший при застосуванні нижчих доз (1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є насичувальною. Після перорального прийому разової дози раміприлу ані раміприл, ані його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату у плазмі крові, які знижуються повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається повільніше через зниження активності печінкових естераз. У таких пацієнтів спостерігається збільшення рівнів раміприлу у плазмі крові. Втім максимальні концентрації раміприлату у плазмі крові цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб із нормальною функцією печінки.

#### Гідрохлоротіазид.

Всмоктування. Після перорального прийому зі шлунково-кишкового тракту всмоктується 70 % гідрохлоротіазиду. Максимальні концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові досягаються протягом 1,5-5 годин.

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

Метаболізм. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у незначних кількостях.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція гідрохлоротіазиду знижена, а нирковий кліренс гідрохлоротіазиду пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі, яка знижується повільніше, ніж в осіб зі здоровими нирками.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не зазнає суттєвих змін.

Не проводили жодних досліджень із вивчення фармакокінетики гідрохлоротіазиду у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Раміприл та гідрохлоротіазид. Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливало на їхню біодоступність. Комбінований препарат може вважатися біоеквівалентним до препаратів, які містять окремі діючі речовини.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

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

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до 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). Пацієнти з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

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.

Вагітні або жінки, 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 у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

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

#### **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 «Противоказання»). 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 або пацієнтам з помірним чи важким 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).* Можливе збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії.

*Вазопресорні симпатоміметики та інші діючі речовини (наприклад, епінефрин), що 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 тіазидних діуретиків може підвищуватися ризик виникнення токсичності літію. 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. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком порушення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

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

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

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

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

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та наступних препаратів, 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 випадку дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо у випадку, коли вводяться значні дози контрастної речовини, що містить йод.

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

*Хінін.* Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

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

*Інгібітори mTOR (напр. темсіролімус).* 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 посилюватись гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

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

*Алкоголь, барбітурати, наркотики чи антидепресанти.* Можуть посилювати ортостатичну артеріальну гіпотензію.

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

*Бета-блокатори та 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, спричинених амантадином.

*Пресорні аміни (наприклад, адреналін).* Можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, але не тією мірою, яка виключила б їх застосування.

*Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності у збільшенні 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.

*Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат).* Тіазиди можуть зменшувати виведення нирками цитотоксичних препаратів і потенціювати їх мієлосупресорний ефект.

*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.**

Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

*Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).* У пацієнтів з підвищеною активністю РААС існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначають/підвищують дозу вперше. Значне підвищення активності РААС, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

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

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

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

*Хірургічне втручання.* Якщо це можливо, то лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

*Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.* На початку лікування пацієнт потребує ретельного медичного нагляду.

Первинний гіперальдостеронізм. Комбінація раміприл + гідрохлоротіазид не є препаратом вибору при лікуванні первинного гіперальдостеронізму. Проте, якщо її 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 печінкових розладах та у пацієнтів, які страждають на прогресуючі захворювання печінки, тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть спричинити внутрішньопечінковий холестази, а навіть 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 потрібно контролювати до і під час проведення лікування та відповідним чином коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози») потребують особливо ретельного контролю. Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

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

Порушення електролітного балансу. При лікуванні діуретиками необхідно регулярно через відповідні проміжки часу вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіповолемію, гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз).

Важливо вчасно виявити клінічні ознаки порушення водно-сольового балансу, що можуть розвиватися у випадку одночасної діареї або блювання. У таких пацієнтів необхідно періодично контролювати рівень електролітів у сироватці крові.

Хоча при застосуванні тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування раміприлу може зменшити гіпокаліємію, спричинену діуретиком. Ризик виникнення гіпокаліємії є найвищим у пацієнтів з цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, у пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікування кортикостероїдами та АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Упродовж першого тижня лікування слід визначити початкові рівні калію у плазмі крові. При виявленні знижених рівнів калію необхідно провести корекцію.

У спекотну погоду у пацієнтів з набряками може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові (дилюційна гіпонатріємія). Низькі рівні натрію спочатку можуть бути безсимптомними, тому дуже важливим є регулярне визначення його кількості. У пацієнтів літнього віку та пацієнтів з цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше.

У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону з наступним розвитком гіпонатріємії, тому рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію у осіб літнього віку та у інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

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

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку

(віком від 70 років), пацієнти з нелікованим або неналежно контрольованим цукровим діабетом або ті, хто приймає солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти із такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація або метаболічний ацидоз. Якщо показано одночасне застосування зазначених вище препаратів, рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові.

*Печінкова енцефалопатія.* У пацієнтів із захворюваннями печінки порушення електролітного балансу, що виникає внаслідок лікування діуретиками, в тому числі гідрохлоротіазидом, може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії. У випадку виникнення печінкової енцефалопатії лікування слід негайно відмінити.

При печінкових розладах та пацієнтам, які страждають на прогресуючі захворювання печінки, тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть спричинити внутрішньопечінковий холестаза, а навіть мінімальні зміни водно-солевого балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гіпотіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

*Гіперкальціємія.* Гідрохлоротіазид стимулює реабсорбцію кальцію у нирках, що може призвести до виникнення гіперкальціємії. Це може спотворювати результати тестів, які проводять з метою дослідження функції паращитовидних залоз.

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк. У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом слід негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом принаймні 12-24 годин і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, у тому числі раміприл, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

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

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити на початку лікування, спостерігати за пацієнтами з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад, системним червоним вовчаком або склеродермією) та за тими, хто одночасно приймає інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни картини крові.

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ значно частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно з представниками інших рас. Це може бути зумовлено тим, що у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

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

Метаболічні та ендокринні ефекти. Лікування тіазидами може спричинити порушення толерантності до глюкози. У деяких випадках пацієнтам з цукровим діабетом може знадобитися

корекція дози інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. При лікуванні тіазідами латентна форма цукрового діабету може перерости у маніфестну.

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

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Як правило, цей кашель є непродуктивним, тривалим і зникає після припинення лікування. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ.

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

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується, оскільки при цьому існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) комбіноване застосування препарату та аліскірену протипоказане. Пацієнтам з діабетичною нефропатією протипоказане одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Протипоказання»).

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 в плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції парашитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Препарат протипоказано застосовувати вагітним або 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 у II та III триместрах вагітності спричиняє фетотоксичну дію (зниження функції нирок, олігогідроамніон,

затримка осифікації кісток черепа) та може провокувати прояви неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

У випадку 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.*

Деякі побічні ефекти (наприклад, запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції, що є ризикованим при керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами. Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати транспортним засобом або іншими механізмами протягом кількох годин.

### ***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/25 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 (2,5 мг раміприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу). 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 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.* У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки лікування препаратом слід розпочинати винятково під ретельним медичним наглядом. Максимальна добова доза у таких випадках становить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Препарат протипоказаний у випадках тяжкого порушення функції печінки.

*Пацієнти літнього віку.* Початкова доза повинна бути нижчою, особливо у дуже літніх 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 підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі відновлення об'єму втраченої рідини та солей, введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

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, гіперперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротизуючий 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, еозинofilія, гемоконцентрація у випадку затримки рідини.

*З боку нервової системи:* часто - головний біль, запаморочення; нечасто - вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дизгевзія, 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 подразнюючий 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 дуже 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, ексфоліативний дерматит, фоточутливість, оніхолізіс, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак 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 дуже виняткових випадках - з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югатів білірубіну,

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.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 (10 × 3) блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Лек С. А., Польща.