

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

РАМІЗЕС® КОМ (RAMIZES COM)

Склад:

діючі речовини: ramiprilhydrochlorothiazide

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Код АТС C09B A05.

Клінічні характеристики.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до раміприлу або до інших інгібіторів АПФ, гідрохлоротіазиду інших тіазидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-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).

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

Тяжкі порушення функції нирок (клірен 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»).

Тяжке порушення функції печінки, печінкованцефалопатія, холестаз.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

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

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

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

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

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 гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з порушенням функції нирок можуть бути показані нижчі дози препарату. Пацієнтів із кліренсом креатиніну 30–60 мл/хв слід лікувати лише із застосуванням найнижчої дози фіксованої комбінації раміприлу/гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлом. Максимальна допустима 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку. Початкова доза повинна бути нижчою, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово з огляду на вищу ймовірність виникнення побічних реакцій.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату Рамізес® Ком містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів та сечової кислоти. Обидві речовини чинять необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактичні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри – нейтропенія/агранулоцитоз. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

Класи систем органів	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Невідомо
З боку серцево-судинної системи		Ішемія міокарда, включаючи стено-кардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серце-биття; периферичні набряки; артеріаль-на гіпотензія орто-статична гіпотензія синкопе, припливи жару		Інфаркт міокарда; тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний сте-ноз, гіпоперфузія синдром Рейно, васкуліт
З боку крові та лімфатичної системи		Зменшення кіль-кості лейкоцитів, зменшення кіль-кості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолі-тична анемія, зни-ження кількості тромбоцитів		Пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, в тому числі агранулоцитоз, панцитопенія, еозинофілія гемоконцентрація у випадку затримки рідини

З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агевзія		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія Ксантопсія, зменшення сльозовиділення внаслідок дії гідро- хлоротіазиду
З боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт		
З боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах		Порушення слуху
З боку дихальної системи	Непродуктивний подрознюючий кашель, бронхіт	Синусит, задишка, закладеність носа		Бронхоспазм, у тому числі загострення брон- хіальної астми; алергічний альве- оліт; некардіоген- ний набряк легень внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку травного тракту		Запальні явища у шлунково-кишково-му тракті, розлади травлення, біль у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідро- хлоротіазиду	Блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, сухість у роті	Панкреатит (у поодиноких випад- ках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлун- кової залози, ангіо- невротичний набряк тонкого кишечнику, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну		Погіршення перебігу фонові протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду
		Ангіоневротичний		Синдром Стівенса-

З боку шкіри та

її похідних		набряк; у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит; гіпергідроз; екзантема, зокрема макулопапульозна; свербіж; алопеція		Джонсона, мультиформна еритема, загострення перебігу псоріазу, ексfolіативний 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		Міалгія		Артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Метаболічні та аліментарні розлади	Декомпенсація цукрового діабету, зменшення толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення рівня сечової кислоти, загострення подагри, збільшення рівня холестерину та /або тригліцеридів внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Анорексія, зниження апетиту, зменшення рівня калію		Зниження рівня натрію у плазмі, глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія гіпомагніємія гіперкальціємія дегідратація внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення загального стану	Втома, астенія	Біль у грудях, лірексія		

З боку імунної системи				Анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл чи анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		Холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югатів білірубіну, кальку-льозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія
Розлади з боку психіки		Зниження настрою, апатія, тривожність, нервовість, порушення сну, включаючи сонливість		Сплутаність свідомості, порушення уваги

Передозування.

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

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад у пацієнтів 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 введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу. Виведення з організму тіазидних сечогінних засобів за допомогою діалізу незначне.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Інгібітори АПФ можуть викликати захворювання і смерть плода та новонародженого, якщо їх призначають вагітним жінкам. Декілька десятків випадків у різних країнах були описані в літературі. При діагностуванні вагітності застосування препарату Рамізес® Ком слід припинити якомога швидше.

У поодиноких випадках (менше 1 на кожну тисячу вагітностей), коли немає альтернативи для терапії інгібітором АПФ, вагітну слід інформувати про можливе заподіяння шкоди плоду. Для оцінки розвитку плода, стану та об'єму амніотичної рідини необхідно проводити серійні ультразвукові обстеження вагітної. При виявленні олігогідрамніону слід припинити прийом препарату Рамізес® Ком, якщо він не є життєво важливим для жінки. Залежно від терміну вагітності можуть бути корисними безнавантажувальний тест (БНТ) і (або) визначення профілю біофізичних параметрів (ПБП). Якщо безпека для плода, як і раніше, зберігається, то слід подумати про проведення навантажувальної проби на родові перейми (ПРП). І хворим, і лікарям слід знати, що олігогідрамніон може залишатися нерозпізнаним доти, доки не сформується необоротне ураження плода.

Необхідний суворий нагляд за дітьми з наявністю *in utero* інгібіторів АПФ в анамнезі для виявлення артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Якщо розвивається олігурія, слід ретельно стежити за артеріальним тиском та нирковою перфузією. Може знадобитися обмінна трансфузія або діаліз як засіб для зменшення артеріальної гіпотензії та (або) відновлення порушеної ниркової функції. Проте наявний невеликий досвід з проведення цих процедур не супроводжувався суттєвим клінічним результатом. Залишається невідомим, чи можна за допомогою гемодіалізу видалити з організму раміприл і раміприлат. Оскільки застосування препарату Рамізес® Ком під час вагітності може заподіяти шкоду плоду, який розвивається, або навіть спричинити його смерть, слід порадити жінкам репродуктивного віку, щоб вони негайно повідомили лікаря про настання вагітності.

Дані досліджень. Невідомо, чи може експозиція, що відноситься до I триместру вагітності, вплинути на результат розвитку плода. Застосування інгібіторів АПФ під час I і III триместрів вагітності пов'язане з ураженням плода і новонародженого, включаючи артеріальну гіпотензію, гіпоплазію черепа новонародженого, анурію, оборотну або необоротну ниркову недостатність і смерть. Також зареєстрований і олігогідрамніон, який, ймовірно, розвинувся внаслідок погіршення ниркової функції плода; олігогідрамніону таких випадках супроводжувався розвитком контрактур кінцівок плода, черепно-лицьових деформацій та гіпоплазії легенів. Були також зареєстровані передчасні пологи та відкрита артеріальна протока, хоча не відомо, чи обумовлені ці явища прийомом інгібітору АПФ.

Годування груддю. Препарат Рамізес® Ком протипоказаний під час годування груддю. Кількість раміприлу та гідрохлоротіазиду, що потрапляє у грудне молоко, є такою, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу та гідрохлоротіазиду дитина, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, може зазнати їх впливу. Оскільки немає належних даних стосовно застосування раміприлу під час годування груддю, бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Застосування гідрохлоротіазиду матерям, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням вироблення молока. Можуть виникати підвищена чутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця. Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких небажаних ефектів у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, слід прийняти рішення про припинення або грудного вигодовування, або лікування, залежно від важливості цієї терапії для матері.

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

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії

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

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;

- з застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою обструкцією шляхів притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад зі 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 проводять обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що можуть спричинити артеріальну гіпотензію

Перед початком лікування, як правило, рекомендується провести корекцію дегідратації, пово́лемії або нестачі електролітів (однак щодо пацієнтів із серцевою недостатністю та нирковою недостатністю слід ретельно зважити з точки зору ризику перевантаження об'ємом).

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

Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії. У початковій фазі лікування пацієнт потребує ретельного медичного нагляду.

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

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

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

У випадку виникнення печінкової енцефалопатії лікування слід негайно відмінити.

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.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із захворюваннями 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. Як і в усіх пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, необхідно регулярно через відповідні проміжки часу вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз).

Хоча при застосуванні тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія одночасне застосування раміприлу може зменшити гіпокаліємію спричинену діуретиком. Ризик виникнення гіпокаліємії найвищим у пацієнтів з цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, 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.

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

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

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (віком від 70 років), пацієнти з лікованим 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом Рамізес® Ком слід негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом протягом принаймні 12-24 годин і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Рамізес® Ком, 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 гіпосенсибілізації. При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням гіпосенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Рамізес® Ком.

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

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ значно частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як при застосуванні інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Це може бути обумовлено 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 тіазідами 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.

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.

Синкопе. Якщо у пацієнта виникає стан синкопе, йому слід припинити лікування та звернутися до лікаря.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції. Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів.

Протягом кількох годин після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами.

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) і аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату – з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Комбінації, що потребують особливої обережності.

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин). Може виникнути гіперкаліємія тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші діючі речовини, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Можливе збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» стосовно діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші діючі речовини (наприклад епінефрин), 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 ймовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Солі літію. Оскільки інгібітори АПФ здатні зменшити екскрецію літію, це може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно регулярно контролювати рівень літію у плазмі крові. При одночасному застосуванні тiazидних діуретиків може підвищуватися ризик виникнення токсичності літію та збільшуватися 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 може послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Рамізес® Ком. 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, карбенексолол, 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 гіпомagneмії) проаритмічні ефекти можуть посилюватися, а антиаритмічні ефекти – послаблюватися.

Метилдофа. Можливий гемодіаліз.

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.

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.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Раміприл. Раміприлат, активний метаболіт проліків-раміприлу є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксипептидази І (також відомий як ангіотензинперетворювальний фермент, або кінза II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину І на ангіотензин II, активну судинозвужувальну речовину, та розщеплення брадікініну, який є активним вазодилататором. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадікініну призводять до розширення судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричинює зменшення секреції альдостерону. У пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої, як правило, характерний низький рівень активності реніну) реакція на монотерапію інгібіторами АПФ в середньому була менш вираженою, ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

Гідрохлоротіазид. Гідрохлоротіазид – це тіазидний діуретик. Що стосується тіазидних діуретиків то механізм їх антигіпертензивної дії поки що остаточно не з'ясований. Вони пригнічують реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних канальцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується збільшенням сечоутворення (внаслідок осмотичного зв'язування води). Виведення калію та магнію також збільшується, тоді як виведення сечової кислоти зменшується. Можливі механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду полягають у зміні натрієвого балансу, зменшенні об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

Фармакодинаміка.

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

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

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

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

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

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

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

Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду. 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 спричинює 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. 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 становить приблизно 73 % для раміприлу та 56 % для раміприлату.

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

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

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

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з порушенням функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається повільніше через зниження активності печінкових естераз. У таких пацієнтів спостерігається збільшення рівня раміприлу у плазмі крові. 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. Для гідрохлоротіазиду зв'язування з білками плазми крові становить близько 40 %.

Метаболізм. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у дуже незначних кількостях.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція гідрохлоротіазиду знижена, а нирковий кліренс гідрохлоротіазиду пропорційний кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі, яка знижується повільніше, ніж в осіб зі здоровими нирками.

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

Не проводилося жодних досліджень фармакокінетики гідрохлоротіазиду у пацієнтів із серцевою недостатністю.

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Термін придатності. 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.