

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.10.2017 № 1246
Реєстраційне посвідчення
№ UA/12569/01/01
UA/12569/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РАМІЗЕС® КОМ
(RAMIZES COM)

Склад:

діючі речовини: ramipril, hydrochlorothiazide;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

Код АТХ C09B A05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

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

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

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

Фармакодинаміка.

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

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

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

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

Гідрохлоротіазид. Що стосується гідрохлоротіазиду, то початок діуретичного ефекту настає приблизно через 2 години і триває протягом 6-12 годин, а максимальний ефект настає через 4 години. Антигіпертензивний ефект настає через 3-4 дні лікування і може тривати протягом 1 тижня після завершення лікування.

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

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

Фармакокінетика.

Раміприл.

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

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

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

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

Виведення. Виведення метаболітів відбувається переважно через нирки. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. З огляду на потужне накопичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію із зв'язку з ферментом раміприлат має пролонговану термінальну фазу виведення при дуже низьких концентраціях у плазмі крові. Ефективний період напіввиведення раміприлу після прийому повторних доз 5-10 мг раміприлу 1 раз на добу становить 13-17 годин і більш тривалий при застосуванні низьких доз (1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є таким, що насичує. Після перорального прийому разової дози раміприлу ні раміприл, ні його метаболіт не виявлялися в грудному молоці. Однак невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

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

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

Гідрохлоротіазид.

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

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

Метаболізм. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у дуже незначних кількостях.

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

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

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Противоказання.

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

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

Пацієнти з артеріальною гіпотонією або гемодинамічно нестабільними станами.

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

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

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

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

Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптомна гіперурикемія (подагра).

Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

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

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Їжа. Одночасний прийом їжі не має значного впливу на абсорбцію раміприлу.

Протипоказані комбінації.

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

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

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

Комбінації, що вимагають особливої обережності.

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

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

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

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, які можуть спричинити зміни картини крові. Підвищена імовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Соли літію. Оскільки інгібітори АПФ здатні зменшити екскрецію літію, це може привести до збільшення токсичності літію. Необхідно регулярно контролювати рівень літію у плазмі крові. При одночасному застосуванні тiazидних діуретиків може підвищуватися ризик виникнення токсичності літію і підвищуватися вже підвищений ризик виникнення токсичності літію, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ. Тому не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію раміприл/гідрохлоротіазид і літій.

Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін. Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції.

Гідрохлоротіазид може послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівень глюкози в крові. Метформін слід застосовувати з обережністю, враховуючи ризик лактатацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

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

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

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

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

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

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

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

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

Холестирамін або інші іонообмінні смоли, які застосовують всередину. Порушення абсорбції гідрохлоротіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати мінімум за 1 годину до або через 4-6 годин після вживання цих препаратів.

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

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

Карбамазепін. Існує ризик виникнення гіпонатріємії внаслідок посилення ефекту гідрохлоротіазиду.

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

Пеніцилін. Екскреція гідрохлоротіазиду відбувається у дистальних каналцях нефрона, в зв'язку з чим екскреція пеніциліну знижується.

Хінін. Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

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

Інгібітори mTOR (наприклад темсіролімус). Спостерігалось підвищення частоти розвитку

ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ і інгібітори mTOR (мішень рапаміціна у ссавців).

Гепарин. Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

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

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

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

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

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

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

Амантадин. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів амантадину.

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

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

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

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів.

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

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

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

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід починати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження лікування інгібітором АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II є абсолютно необхідним, пацієнток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого у період вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і, в разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою лікарських засобів, що містять аліскірен.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом комбінованого застосування препарату Рамізес® Ком і аліскіреном не рекомендується, оскільки при цьому існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і виникнення змін у функції нирок.

Пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (СКФ < 60 мл/хв) комбіноване застосування препарату Рамізес® Ком і аліскірену протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Контроль функції нирок. Функцію нирок необхідно контролювати до і під час проведення лікування і відповідним чином коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози») потребують особливо ретельного контролю. Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

Пацієнти з порушенням функції нирок. У пацієнтів із захворюваннями нирок тіазиди можуть спровокувати раптову появу уремії. У пацієнтів з порушенням функції нирок можуть виникати

кумулятивні ефекти діючих речовин. Якщо прогресування ниркової дисфункції стає очевидним, на що вказує збільшення кількості залишкового азоту, то слід ретельно зважити рішення щодо продовження лікування. Слід розглянути можливість припинення лікування діуретиком (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення електролітного балансу. Як і у всіх пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, необхідно регулярно, через відповідні проміжки часу вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз).

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

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

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

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (від 70 років), пацієнти, які не лікувалися або з недостатньо контрольованим цукровим діабетом або ті, хто приймає солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти з такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація або метаболічний ацидоз. Якщо показано одночасне застосування вищевказаних препаратів, рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл, відзначався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні ангіоневротичного набряку лікування препаратом Рамізес[®] Ком слід негайно припинити і почати невідкладну терапію. Пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом протягом принаймні 12-24 годин і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Рамізес[®] Ком, відзначалися випадки ангіоневротичного набряку 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 та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням гіпосенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Рамізес[®] Ком.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу відзначалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Частіший контроль бажано проводити на початку лікування і за пацієнтами з порушенням функції нирок, пацієнтами з супутнім колагенозом (наприклад системний червоний вовчак або склеродермія) і

за тими, хто одночасно приймає інші лікарські засоби, які можуть спричиняти зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

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

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

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

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

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

Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома. Гідрохлоротіазид є препаратом сульфонамідів. Сульфаніламід та похідні сульфонамідів можуть спричинити реакції ідіосинкразії, що призводять до тимчасової міопії і гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають у себе гострий початок, зниження гостроти зору або очного болю і зазвичай виникають в термін від декількох годин до декількох тижнів, після початку прийому препарату. Нелікована гостра глаукома може призвести до стійкої втрати зору. Первинний захід лікування цього стану є припинення прийому препарату якнайшвидше. Швидка медична або хірургічна допомога може знадобитися в разі, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію до сульфонамідів або пеніциліну в анамнезі.

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 виникне стан синкопе, йому слід припинити лікування і звернутися до лікаря.

Препарат може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат Рамізес® Ком протипоказаний для застосування вагітним або жінкам, які планують вагітність. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Інгібітори АПФ можуть спричинити захворювання і летальний наслідок плода і новонародженого, якщо їх призначати вагітним жінкам.

Необхідний суворий нагляд за дітьми з наявністю *in utero* інгібіторів АПФ в анамнезі для виявлення артеріальної гіпотензії, олігурії і гіперкаліємії. Якщо розвивається олігурія, слід ретельно спостерігати за артеріальним тиском і нирковою перфузією. Може знадобитися обмінна трансфузія або діаліз як засіб для зменшення артеріальної гіпотензії і (або) відновлення порушеної ниркової функції. Однак наявний невеликий досвід з проведення цих

процедур не супроводжувався істотним клінічним результатом. Залишається невідомим, чи можна за допомогою гемодіалізу видалити з організму раміприл і раміприлат.

Оскільки застосування препарату Рамізес® Ком у період вагітності може надати шкоди плоду, який знаходиться у стадії розвитку, або навіть викликати його летальний наслідок, слід порадити жінкам репродуктивного віку, щоб вони негайно повідомили лікаря про настання вагітності.

Дані досліджень. Застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместрів вагітності пов'язано з ураженням плода та новонародженого, включаючи артеріальну гіпотензію, гіпоплазію черепа новонародженого, анурію, оборотну або необоротну ниркову недостатність і летальний наслідок. Також зареєстрований і олігогідрамніон, який, імовірно, розвинувся внаслідок погіршення ниркової функції плода; олігогідрамніон в таких випадках супроводжувався розвитком контрактур кінцівок плода, черепно-лицевих деформацій і гіпоплазії легень. Були також зареєстровані передчасні пологи і відкрита артеріальна протока, хоча невідомо, чи зумовлені ці явища прийомом інгібітору АПФ.

Годування груддю. Препарат Рамізес® Ком протипоказаний у період годування груддю. Кількість раміприлу і гідрохлоротіазиду, яка проникає в грудне молоко, є таким, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу і гідрохлоротіазиду дитина, яка знаходиться на грудному вигодовуванні, може піддатися їх впливу. Оскільки немає достатніх даних щодо застосування раміприлу у період годування груддю, бажано віддавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят. Гідрохлоротіазид проникає в грудне молоко. Застосування гідрохлоротіазиду матерям, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням продукування молока. Можуть виникати підвищена чутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія і ядерна жовтяниця. Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких небажаних ефектів у дітей, які знаходяться на грудному годуванні, слід прийняти рішення про припинення або грудного годування, або лікування, в залежності від важливості цієї терапії для матері.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість його реакції, що є ризикованим у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при управлінні автотранспортним засобом або роботі з механізмами). Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів.

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

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

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

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

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

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

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти, які отримують діуретики. Рекомендується проявляти обережність, оскільки у пацієнтів, які отримують діуретики, на початку лікування препаратом може виникати

артеріальна гіпотензія. Перед тим як почати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування.

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

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

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

Діти.

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

Передозування.

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

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад у пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози), тахікардії, слабкості, запаморочення, спазмів м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівня азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

Необхідно уважно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне і підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі відновлення об'єму втраченої рідини і солей, введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензинамід). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу. Виведення з організму тiazидних сечогінних засобів за допомогою діалізу незначне.

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

Побічні реакції.

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

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

Класи систем органів	Часто	Нечасто	Дуже рідко	Невідомо
З боку серцево-судинної системи		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки; артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, синкопе, припливи		Інфаркт міокарда; тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротизуючий ангіїт
З боку крові та лімфатичної системи		Зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів, апластична анемія		Пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, в тому числі агранулоцитоз, панцитопенія, еозинофілія; гемоконцентрація при затримці рідини
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агеvзія		Церебральна ішемія, в тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія
З боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт		Ксантопсія, зменшення сльозовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку органів слуху та лабіринту		Дзвін у вухах		Порушення слуху
З боку дихальної системи	Непродуктивний дратівливий кашель, бронхіт	Синусит, задишка, закладеність носа		Бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт; респіраторний дистрес, у тому числі пневмоніт, некардіогенний набряк легенів внаслідок дії гідрохлоротіазиду

З боку травного каналу		Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, біль у животі, неприємні відчуття в животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду	Блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, сухість у роті, біль у верхній частині живота, відчуття спраги	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні випадки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини в крові і креатиніну		Погіршення перебігу фонові протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку шкіри та її похідних		Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках - порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може призвести до летального результату; псоріатичний дерматит; гіпергідроз; висип; зокрема макулопапульозний; свербіж; алопеція		Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, мультиформна еритема, загострення перебігу псоріазу, ексfolіативний дерматит, фоточутливість, оніхолізіс, пемфігоїдна або лихеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду
З боку ендокринної системи				Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону
З опорно-рухової системи та сполучної тканини		Міалгія		Артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Метаболічні та аліментарні розлади	Декомпенсація цукрового діабету,	Анорексія, зниження апетиту, зменшення рівня калію в плазмі	Підвищення рівня калію в	Зниження рівня натрію в плазмі, глюкозурія,

	зменшення толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечової кислоти, загострення подагри, збільшення рівня холестерину і/або тригліцеридів внаслідок дії гідрохлоротіазиду	крові внаслідок дії гідрохлоротіазиду	плазмі внаслідок дії раміприлу	метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, дегідратація внаслідок дії гідрохлоротіазиду, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення загального стану	Втома, астенія	Біль у грудях, пірексія		Виснаження
З боку імунної системи				Анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл або анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		Холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним результатом), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду		Гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин
З боку репродуктивної системи і молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція		Зниження лібідо, гінекомастія
З боку психіки		Зниження настрою, апатія, тривожність, нервозність, порушення сну, включаючи сонливість		Сплутаність свідомості, порушення уваги

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 виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 11.10.2017.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
11.10.2017 № 1246
Регистрационное удостоверение
№ UA/12569/01/01
UA/12569/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

РАМИЗЕС КОМ
(RAMIZES COM)

Состав:

действующие вещества: ramipril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка содержит рамиприла 5 мг и гидрохлоротиазида 25 мг или рамиприла 2,5 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая 102, кросповидон, гипромелоза, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 5 мг/25 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы с плоской поверхностью с риской и фаской;

таблетки 2,5 мг/12,5 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью с риской или таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы с плоской поверхностью с риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа. Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ С09В А05.

Фармакологические свойства.

Механизм действия.

Рамиприл. Рамиприлат, активный метаболит пролекарств-рамиприла, является ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы I (также известный как ангиотензинпревращающий фермент, или киназа II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, активное сосудосуживающее вещество, и расщепление брадикинина, который является активным вазодилатором. Уменьшение образования ангиотензина II и угнетение расщепления брадикинина приводят к расширению сосудов.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат вызывает уменьшение секреции альдостерона. У пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения) с артериальной гипертензией (популяция, для которой, как правило, характерен низкий уровень активности ренина) реакция на монотерапию ингибиторами АПФ в среднем была менее выраженной, чем у пациентов, которые являются представителями других рас.

Гидрохлоротиазид. Гидрохлоротиазид – это тиазидный диуретик. Что касается тиазидных диуретиков, то механизм их антигипертензивного действия пока что окончательно не выяснен. Они угнетают реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах. Усиленная почечная экскреция этих ионов сопровождается увеличением мочеобразования (вследствие осмотического связывания воды). Выведение калия и магния также увеличивается, тогда как выведение мочевой кислоты уменьшается. Возможные механизмы гипотензивного действия

гидрохлоротиазида заключаются в изменении натриевого баланса, уменьшении объема внеклеточной жидкости и плазмы, изменении сопротивления почечных сосудов или снижении реакций на норадреналин и ангиотензин II.

Фармакодинамика.

Рамиприл. Применение рамиприла приводит к значительному снижению периферического артериального сопротивления. Как правило, значительных изменений почечного плазмотока или скорости клубочковой фильтрации не происходит. У пациентов с артериальной гипертензией назначение рамиприла приводит к снижению артериального давления как в горизонтальном, так и в вертикальном положении, что не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект наступает приблизительно через 1-2 часа после перорального приема разовой дозы препарата. Максимальный эффект после перорального приема разовой дозы обычно наступает через 3-6 часов. Антигипертензивный эффект после приема разовой дозы обычно сохраняется в течение 24 часов.

При длительном лечении с применением рамиприла максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-4 недели. Доказано, что при длительной терапии антигипертензивный эффект сохраняется в течение 2 лет.

Внезапное прекращение приема рамиприла не оказывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления (феномен рикошета).

Гидрохлоротиазид. Что касается гидрохлоротиазида, то начало диуретического эффекта наступает приблизительно через 2 часа и длится в течение 6-12 часов, а максимальный эффект наступает через 4 часа. Антигипертензивный эффект наступает через 3-4 дня лечения и может длиться в течение 1 недели после завершения лечения.

Антигипертензивный эффект сопровождается незначительным увеличением скорости клубочковой фильтрации, сосудистого сопротивления почечного русла и активности ренина в плазме крови.

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида. Применение этой комбинации приводит к более значительному снижению артериального давления, чем применение каждого из действующих веществ отдельно. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида уменьшает потерю калия, которая сопровождает диуретический эффект, вероятно, вследствие угнетения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Комбинирование ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком оказывает синергичный эффект, а также уменьшает риск возникновения гипокалиемии, вызванной применением самого диуретика.

Фармакокинетика.

Рамиприл.

Всасывание. После перорального приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 часа. Всасывание составляет минимум 56 %, и на него существенно не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального приема препарата в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45 %.

Максимальные концентрации в плазме крови рамиприлата, единственного активного метаболита рамиприла, достигаются через 2-4 часа после приема рамиприла. После применения обычных доз рамиприла 1 раз в сутки равновесная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается приблизительно через 4 дня лечения.

Распределение. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 73 % для рамиприла и 56 % для рамиприлата.

Метаболизм. Рамиприл практически полностью метаболизируется до рамиприлата и до дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

Выведение. Выведение метаболитов происходит преимущественно через почки. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови является многофазным. Ввиду мощного накопительного связывания с АПФ и медленной диссоциации из связи с ферментом рамиприлат имеет пролонгованную терминальную фазу выведения при очень низких концентрациях в плазме крови. Эффективный период полувыведения рамиприла после приема

повторных доз 5-10 мг рамиприла 1 раз в сутки составляет 13-17 часов и более длительный при применении низких доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность фермента к связыванию с рамиприлатом является насыщающей. После перорального приема разовой дозы рамиприла ни рамиприл, ни его метаболит не обнаруживались в грудном молоке. Однако неизвестно, какой эффект имеет прием повторных доз.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция рамиприлата снижена, а почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции печени превращение рамиприла в рамиприлат происходит медленнее из-за снижения активности печеночных эстераз. У таких пациентов наблюдается увеличение уровней рамиприла в плазме крови. Однако максимальные концентрации рамиприлата в плазме крови этих пациентов не отличались от таких у лиц с нормальной функцией печени.

Гидрохлоротиазид.

Всасывание. После перорального приема из желудочно-кишечного тракта всасывается 70 % гидрохлоротиазида. Максимальные концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови достигаются в течение 1,5-5 часов.

Распределение. Для гидрохлоротиазида связывание с белками плазмы крови составляет около 40 %.

Метаболизм. Гидрохлоротиазид метаболизируется в печени в очень незначительных количествах.

Выведение. Гидрохлоротиазид выводится почками практически полностью (> 95 %) в неизменном виде; 50-70 % разовой дозы выводится в течение 24 часов. Период полувыведения составляет 5-6 часов.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция гидрохлоротиазида снижена, а почечный клиренс гидрохлоротиазида пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у лиц со здоровыми почками.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлоротиазида не претерпевает существенных изменений.

Не проводили ни одного исследования фармакокинетики гидрохлоротиазида у пациентов с сердечной недостаточностью.

Рамиприл и гидрохлоротиазид. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида не влияло на их биодоступность. Комбинированный препарат может считаться биоэквивалентным препаратом, который содержит отдельные действующие вещества.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение эссенциальной гипертензии у больных, которым рекомендована комбинированная терапия (рамиприл и гидрохлоротиазид).

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к рамиприлу или к другим ингибиторам АПФ, гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, сульфонидамидами или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).

Пациенты с артериальной гипотонией или гемодинамически нестабильными состояниями.

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и экстракорпоральных

методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, поскольку такое применение может привести к анафилактическим реакциям тяжелой степени. Такие экстракорпоральные методы лечения включают диализ или гемофильтрацию с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Двухсторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз почечной артерии при наличии единственной функционирующей почки.

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) у пациентов, которым не проводится гемодиализ, анурия.

Клинически значимые нарушения электролитного баланса, течение которых может ухудшаться во время лечения препаратом (см. раздел «Особенности применения»).

Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия.

Рефрактерная гипонатриемия.

Симптомная гиперурикемия (подагра).

Тяжелое нарушение функции печени, печеночная энцефалопатия.

Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с диабетом, или пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин).

Одновременное применение с препаратами антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Еда. Одновременный прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию рамиприла.

Противопоказанные комбинации.

Методы экстракорпоральной терапии, в результате чего происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например мембран из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата – из-за повышенного риска развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другого типа диализной мембраны или применение другого класса антигипертензивных средств.

Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано для применения пациентам с диабетом или пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) и не рекомендуется для применения всем другим пациентам.

Одновременное применение с препаратами антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано для применения пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано для применения всем другим пациентам.

Комбинации, требующие особой осторожности.

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин). Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому необходимо тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Антигипертензивные лекарственные средства (например диуретики) и другие действующие вещества, которые могут снижать артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин,

празозин, тамсулозин, теразозин). Возможно увеличение риска возникновения артериальной гипотензии (см. раздел «Способ применения и дозы» относительно диуретиков).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие действующие вещества (например эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла. Рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут вызвать изменения картины крови. Повышена вероятность возникновения гематологических реакций (см. раздел «Особенности применения»).

Соли лития. Поскольку ингибиторы АПФ способны уменьшить экскрецию лития, это может привести к увеличению токсичности лития. Необходимо регулярно контролировать уровень лития в плазме крови. При одновременном применении тиазидных диуретиков может повышаться риск возникновения токсичности лития и повышаться уже повышенный риск возникновения токсичности лития, вызванный применением ингибиторов АПФ. Поэтому не рекомендуется одновременно применять комбинацию рамиприл/гидрохлоротиазид и литий.

Противодиабетические средства, включая инсулин. Могут возникнуть гипогликемические реакции. Гидрохлоротиазид может ослаблять действие противодиабетических препаратов. Поэтому в начале одновременного применения этих препаратов необходимо особенно тщательно контролировать уровень глюкозы в крови. Метформин следует применять с осторожностью, учитывая риск лактатацидоза за счет возможной обусловленной гидрохлоротиазидом функциональной почечной недостаточности.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота. Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата Рамизес Ком. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском нарушения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

Пероральные антикоагулянты. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом антикоагулянтный эффект может ослабляться.

Кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолон, употребление большого количества лакрицы, слабительные средства (при длительном применении) и другие калийуретические препараты или действующие вещества, которые уменьшают количество калия в плазме крови. Повышенный риск возникновения гипокалиемии.

Препараты наперстянки, действующие вещества, способные увеличивать длительность интервала QT, антиаритмические средства. При наличии нарушений электролитного баланса (например гипокалиемии, гипомagneмией) проаритмические эффекты могут усиливаться, а антиаритмические эффекты – ослабляться.

Лекарственные средства, эффекты которых влияют на изменения уровня калия в сыворотке крови.

Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследования, если гидрохлоротиазид принимать одновременно с препаратами, эффекты которых влияют на изменения уровня калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства), и следующих препаратов, вызывающих полиморфную тахикардию пируэтного типа (желудочковой тахикардии) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пируэтной тахикардии:

- антиаритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Метилдопа. Сообщалось об отдельных случаях возникновения гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Холестирамин или другие ионообменные смолы, которые применяют внутрь. Нарушение абсорбции гидрохлоротиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать минимум за 1 час до или через 4-6 часов после употребления этих препаратов.

Курареподобные мышечные релаксанты. Возможно усиление и увеличение длительности действия мышечных релаксантов.

Соли кальция и препараты, которые увеличивают уровень кальция в плазме крови. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом можно ожидать увеличения концентраций кальция в плазме крови, поэтому необходимо тщательно контролировать уровень кальция в плазме.

Карбамазепин. Существует риск возникновения гипонатриемии вследствие усиления эффекта гидрохлоротиазида.

Контрастные вещества, содержащие йод. В случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно в случае, когда вводятся значительные дозы контрастного вещества, содержащего йод.

Пенициллин. Экскреция гидрохлоротиазида происходит в дистальных канальцах нефрона, в связи с чем экскреция пенициллина снижается.

Хинин. Гидрохлоротиазид уменьшает экскрецию хинина.

Вилдаглиптин. Наблюдалось повышение частоты развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ и вилдаглиптин.

Ингибиторы mTOR (например темсиролимус). Наблюдалось повышение частоты развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих).

Гепарин. Возможно повышение сывороточных концентраций калия.

Салицилаты. При применении высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

Циклоспорин. При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений вроде подагры.

Алкоголь. Рамиприл может приводить к повышенной вазодилатации и таким образом усиливать эффект алкоголя.

Алкоголь, барбитураты, наркотики или антидепрессанты. Могут усиливать ортостатическую артериальную гипотензию.

Соль. Возможно ослабление антигипертензивного эффекта препарата при увеличении потребления соли в диете.

Бета-блокаторы и диаксозид. Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диаксозида.

Амантадин. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов амантадина.

Прессорные амины (например, адреналин). Возможно ослабление эффекта прессорных аминов, но не в той мере, которая исключила бы их применения.

Антиподагричные средства (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол). Может возникнуть потребность в коррекции дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Вероятно появление необходимости в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден). Из-за ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости эвакуации из желудка биодоступность диуретиков тиазидного типа растёт.

Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов.
Из-за влияния на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. раздел «Особенности применения»).

Специфическая гипосенсибилизация. Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и в отношении других аллергенов. Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Особенности применения.

Особые группы пациентов

Беременность. Лечение ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II не следует начинать в период беременности. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибитором АПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II является абсолютно необходимым, пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого в период беременности признано безопасным. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать лечение другим препаратом (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с помощью лекарственных средств, содержащих алискирен.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного применения препарата Рамизес Ком и алискиреном не рекомендуется, так как при этом существует повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и возникновения изменений в функции почек.

Пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин) комбинированное применение препарата Рамизес Ком и алискирена противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты, у которых существует высокий риск возникновения артериальной гипотензии.

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие угнетения АПФ. Это особенно касается случаев, когда ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначается впервые или впервые повышают дозу. Повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, требующее медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, у пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной сердечной недостаточностью;
- с гемодинамически значимой обструкцией путей притока или оттока крови из левого желудочка (например со стенозом аортального или митрального клапана);
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии другой функционирующей почки;
- с выраженной или латентной нехваткой жидкости или электролитов (включая тех пациентов, которые получают диуретики);
- с циррозом печени и/или асцитом;
- которым проводят обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, которые могут вызвать артериальную гипотензию.

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом Рамизес Ком может быть или усиленным, или уменьшенным. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени, который сопровождается отеками и/или асцитом, активность ренин-ангиотензиновой системы может быть существенно повышенной; поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

Перед началом лечения, как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или нехватки электролитов (однако у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить с точки зрения риска перенагрузки объемом).

Хирургическое вмешательство. Если это возможно, то лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, следует прекратить за 1 день до проведения хирургического вмешательства.

Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии. В начальной фазе лечения пациент нуждается в тщательном медицинском наблюдении.

Первичный гиперальдостеронизм. Комбинация рамиприл + гидрохлоротиазид не является препаратом выбора при лечении первичного гиперальдостеронизма. Однако если рамиприл + гидрохлоротиазид применять пациенту с первичным гиперальдостеронизмом, необходимо тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Пациенты пожилого возраста. См. раздел «Способ применения и дозы».

Пациенты с заболеваниями печени. У пациентов с заболеваниями печени нарушения электролитного баланса, возникающие вследствие лечения диуретиками, такими как гидрохлоротиазид, могут привести к развитию печеночной энцефалопатии. При возникновении печеночной энцефалопатии лечение следует немедленно отменить.

При печеночных расстройствах и у пациентов, которые страдают на прогрессирующие заболевания печени, тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку эти препараты могут вызывать внутрипеченочный холестаза, а также минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы. Гипотиазид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Контроль функции почек. Функцию почек необходимо контролировать до и во время проведения лечения и соответствующим образом корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы») нуждаются в особо тщательном контроле. Существует риск ухудшения почечной функции, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с заболеванием почек тиазиды могут спровоцировать внезапное появление уремии. У пациентов с нарушением функции почек могут возникать кумулятивные эффекты действующих веществ. Если прогрессирование почечной дисфункции становится очевидным, на что указывает увеличение количества остаточного азота, то следует тщательно взвесить решение относительно продолжения лечения. Следует рассмотреть возможность прекращения лечения диуретиком (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушения электролитного баланса. Как и у всех пациентов, получающих лечение диуретиками, необходимо регулярно, через соответствующие промежутки времени измерять уровень электролитов в плазме крови. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушения водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз).

Хотя при применении тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия, одновременное применение рамиприла может уменьшить гипокалиемию, вызванную диуретиком. Риск возникновения гипокалиемии является наиболее высоким у пациентов с циррозом печени, пациентов с увеличенным диурезом, пациентов, получающих недостаточное количество электролитов, а также у пациентов, которые одновременно получают лечение кортикостероидами и АКТГ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В течение первой недели лечения следует определить начальные уровни калия в плазме крови. При выявлении сниженных уровней калия необходимо провести коррекцию.

Может возникнуть диллюционная гипонатриемия. Низкие уровни натрия сначала могут быть бессимптомными, поэтому очень важным является регулярное определение его количества. У пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени такие анализы следует проводить значительно чаще.

Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. К группе риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, лица пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с

нелеченным или недостаточно контролируемым сахарным диабетом или те, кто принимает соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови, или пациенты с такими состояниями как дегидратация, острая сердечная декомпенсация или метаболический ацидоз. Если показано одновременное применение вышеуказанных препаратов, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Печеночная энцефалопатия. У пациентов с заболеваниями печени нарушение электролитного баланса, возникающие вследствие лечения диуретиками, в том числе гидрохлоротиазидом, могут привести к развитию печеночной энцефалопатии. В случае печеночной энцефалопатии лечение следует немедленно отменить.

Гиперкальциемия. Гидрохлоротиазид стимулирует реабсорбцию кальция в почках, что может привести к возникновению гиперкальциемии. Это может исказить результаты тестов, которые проводят с целью исследования функции паращитовидных желез.

Ангионевротический отек. У пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, отмечался ангионевротический отек (см. раздел «Побочные реакции»). При возникновении ангионевротического отека лечение препаратом Рамизес Ком следует немедленно прекратить и начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение по крайней мере 12-24 часов и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как Рамизес Ком, отмечались случаи ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой/рвотой или без них).

Анафилактические реакции во время гипосенсибилизации. При применении ингибиторов АПФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Перед проведением гипосенсибилизации следует временно прекратить прием препарата Рамизес Ком.

Нейтропения/агранулоцитоз. Случаи нейтропении/агранулоцитоза отмечались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желательно проводить в начале лечения и за пациентами с нарушенной функцией почек, пациентами с сопутствующим коллагенозом (например системная красная волчанка или склеродермия) и за теми, кто одновременно принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Этнические отличия. Ингибиторы АПФ значительно чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и при применении других ингибиторов АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выражено у пациентов негроидной расы, нежели у представителей других рас. Это может быть обусловлено тем, что у чернокожих пациентов с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

Спортсмены. Гидрохлоротиазид может дать положительный результат при проведении допинг-теста.

Метаболические и эндокринные эффекты. Лечение тиазидами может вызвать нарушение толерантности к глюкозе. В некоторых случаях пациентам с сахарным диабетом может понадобиться коррекция дозы инсулина и пероральных гипогликемических средств. При лечении тиазидами латентная форма сахарного диабета может перерасти в манифестную.

Терапия тиазидными диуретиками может сопровождаться повышением уровней холестерина и триглицеридов. У некоторых больных применение тиазидных диуретиков может спровоцировать развитие гиперурикемии или острого приступа подагры.

Кашель. При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Как правило, этот кашель является непродуктивным, длительным и исчезает после прекращения лечения. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля, вызванного ингибиторами АПФ.

Острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома. Гидрохлоротиазид является

препаратом сульфонида. Сульфаниламиды и производные сульфонида могут вызвать реакции идиосинкразии, приводящие к временной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают в себя острое начало, снижения остроты зрения или глазной боли и обычно возникают в срок от нескольких часов до нескольких недель, после начала приема препарата.

Нелеченная острая глаукома может привести к стойкой потере зрения. Первичное мероприятие лечения этого состояния является прекращение приема препарата как можно быстрее. Скорая медицинская или хирургическая помощь может потребоваться в случае, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию к сульфонидам или пенициллину в анамнезе.

Другие. У пациентов, независимо от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы, могут возникать реакции повышенной чувствительности. Сообщалось о возможности обострения или активизации системной красной волчанки.

Синкопе. Если у пациента возникнет состояние синкопе, ему следует прекратить лечение и обратиться к врачу.

Препарат может влиять на результаты следующих лабораторных анализов:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение препаратом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Препарат Рамизес Ком противопоказан к применению беременным или женщинам, которые планируют беременность. Если во время лечения этим лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Ингибиторы АПФ могут вызвать заболевание и летальный исход у плода и новорожденного, если их назначать беременным женщинам.

Необходимо строгое наблюдение за детьми с наличием *in utero* ингибиторов АПФ в анамнезе для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Если развивается олигурия, следует тщательно наблюдать за артериальным давлением и почечной перфузией. Может понадобиться обменная трансфузия или диализ как средство для уменьшения артериальной гипотензии и (или) восстановление нарушенной почечной функции. Однако имеющийся в наличии небольшой опыт по проведению этих процедур не сопровождался существенным клиническим результатом. Остается неизвестным, можно ли с помощью гемодиализа удалить из организма рамиприл и рамиприлат.

Поскольку применение препарата Рамизес Ком во время беременности может оказать вред плоду, который находится в стадии развития, или даже вызвать его летальный исход, следует посоветовать женщинам репродуктивного возраста, чтобы они немедленно сообщили врачу о наступлении беременности.

Данные исследований. Применение ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности связано с поражением плода и новорожденного, включая артериальную гипотензию, гипоплазию черепа новорожденного, анурию, обратимую или необратимую почечную недостаточность и летальный исход. Также зарегистрирован и олигогидрамнион, который, вероятно, развился вследствие ухудшения почечной функции плода; олигогидрамнион в таких случаях сопровождался развитием контрактур конечностей плода, черепно-лицевых деформаций и гипоплазии легких. Были также зарегистрированы преждевременные роды и открытый артериальный проток, хотя неизвестно, обусловлены ли эти явления приемом ингибитора АПФ.

Кормление грудью. Препарат Рамизес Ком противопоказан в период кормления грудью. Количество рамиприла и гидрохлоротиазида, которое проникает в грудное молоко, является таким, что при применении терапевтических доз рамиприла и гидрохлоротиазида ребенок, который находится на грудном вскармливании, может подвергнуться их влиянию. Поскольку нет достаточных данных относительно применения рамиприла во время кормления грудью, желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во

время лактации является более безопасным, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Применение гидрохлоротиазида матерям, кормящим грудью, сопровождалось уменьшением или даже полным прекращением продуцирования молока. Могут возникать повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Поскольку применение обоих действующих веществ может приводить к тяжелым нежелательным эффектам у детей, которые находятся на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении или грудного вскармливания, или лечения в зависимости от важности этой терапии для матери.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Некоторые побочные эффекты (например симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции, что является рискованным в тех ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении автотранспортными средствами или работе с механизмами). Это особенно касается начала лечения или перехода на применение других препаратов.

В течение нескольких часов после приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять транспортным средством или работать с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Для перорального применения.

Препарат рекомендуется принимать 1 раз в сутки в одно и то же время, желательно утром.

Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата (см. раздел «Фармакокинетика»). Таблетки следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

Взрослые. Дозу следует корректировать индивидуально, в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и наличия других сопутствующих факторов риска. Применение фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида, как правило, рекомендуется только после титрования доз каждого из ее отдельных компонентов.

Начинать лечение с наиболее низкой возможной дозы. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать до достижения целевого показателя артериального давления. Максимальная допустимая доза составляет 10 мг рамиприла и 50 мг гидрохлоротиазида в сутки.

Особые группы пациентов.

Пациенты, получающие диуретики. Рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у пациентов, получающих диуретики, в начале лечения препаратом может возникать артериальная гипотензия. Перед тем как начать лечение препаратом, следует уменьшить дозу диуретика или прекратить его применение.

Пациенты с нарушением функции почек. В связи с наличием гидрохлоротиазидного компонента препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»). Пациентам с нарушениями функции почек могут быть показаны более низкие дозы препарата. Пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин следует лечить только с применением наиболее низкой дозы фиксированной комбинации рамиприла/гидрохлоротиазида после монотерапии рамиприлом. Максимальная допустимая суточная доза составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени лечение препаратом следует начинать исключительно под тщательным медицинским наблюдением. Максимальная суточная доза в таких случаях составляет 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Препарат противопоказан при тяжелом нарушении функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно в связи с более высокой вероятностью

возникновения побочных реакций.

Дети. Препарат не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку недостаточно данных относительно его эффективности и безопасности для таких пациентов.

Передозировка.

Симптомами передозировки ингибиторов АПФ является стойкий диурез, чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, нарушение сердечного ритма, нарушение сознания, в том числе кома, эпилептические приступы, мозговые судороги, парез и паралитическая кишечная непроходимость.

Передозировка гидрохлоротиазида может привести к острой задержке мочи у пациентов, склонных к этому (например у пациентов с гиперплазией предстательной железы), тахикардии, слабости, головокружению, спазмам мышц, полиурии, олигурии, анурии, гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии, алкалозу, повышению уровня азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Необходимо внимательно наблюдать за состоянием пациента.

Лечение симптоматическое и поддерживающее. К лечебным мероприятиям относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе восстановление объема потерянной жидкости и солей, введение агонистов альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится путем гемодиализа. Выведение из организма тиазидных мочегонных средств с помощью диализа незначительное.

Если все же предусматривается проведение диализа или гемофильтрации, следует учитывать опасность развития анафилактикоидных реакций при применении высокопроточных мембран (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции.

Профиль безопасности препарата Рамизес Ком содержит данные о побочных эффектах, которые возникают вследствие артериальной гипотензии и/или уменьшения ОЦК вследствие увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызвать постоянный кашель, в то время как действующее вещество гидрохлоротиазид может нарушать метаболизм глюкозы, жиров и мочевой кислоты. Оба вещества оказывают необратимое действие на уровень калия в плазме крови. К тяжелым побочным реакциям относятся ангионевротический отек или анафилактикоидные реакции, нарушения функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения/агранулоцитоз.

Частота возникновения побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (не может быть рассчитана по имеющимся данным). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения степени их проявлений.

Классы систем органов	Часто	Нечасто	Очень редко	Неизвестно
Со стороны сердечно-сосудистой системы		Ишемия миокарда, включая стенокардию; тахикардия; аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки; артериальная		Инфаркт миокарда; тромбоз вследствие значительного уменьшения ОЦК, сосудистый стеноз, гипоперфузия, синдром Рейно, васкулит,

		гипотензия, ортостатическая артериальная гипотензия, синкопе, приливы		некротизирующий ангиит
Со стороны крови и лимфатической системы		Уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, гемолитическая анемия, снижение количества тромбоцитов, апластическая анемия		Угнетение функции костного мозга; нейтропения, в том числе агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия; гемоконцентрация при задержке жидкости
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезия, тремор, нарушение равновесия, чувство жжения, дисгевзия, агевзия		Церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака; нарушение психомоторных функций, паросмия
Со стороны органов зрения		Нарушения зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит		Ксантопсия, уменьшение слезовыделения вследствие действия гидрохлортиазида
Со стороны органов слуха и лабиринта		Звон в ушах		Нарушения слуха
Со стороны дыхательной системы	Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит	Синусит, одышка, заложенность носа		Бронхоспазм, в том числе обострение бронхиальной астмы; аллергический альвеолит; респираторный дистресс, в том числе пневмонит, некардиогенный отек легких вследствие действия гидрохлортиазида
Со стороны пищеварительного тракта		Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, боль в животе, неприятные ощущения в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запор, гингивит вследствие действия	Рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, сухость во рту, боль в верхней части живота, ощущение	Панкреатит (в единичных случаях сообщалось о летальных исходах при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишеч-

		гидрохлоротиазида	ние жажды	ника, сиалоаденит вследствие действия гидрохлоротиазида
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность; увеличение мочеобразования; повышение уровня мочевины в крови и креатинина		Ухудшение течения фоновой протеинурии, интерстициальный нефрит вследствие действия гидрохлоротиазида
Со стороны кожи и ее производных		Ангионевротический отек; в очень исключительных случаях – нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может привести к летальному исходу; псориазический дерматит; гипергидроз; сыпь, в частности макулопапулезная; зуд; алопеция		Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, мультиформная эритема, обострение течения псориаза, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, онихолизис, пемфигоидная или лихеноидная экзантема, или энантема, крапивница, системная красная волчанка вследствие действия гидрохлоротиазида
Со стороны эндокринной системы				Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Миалгия		Артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечно-скелетная скованность, тетанические судороги вследствие действия гидрохлоротиазида
Метаболические и алиментарные расстройства	Декомпенсация сахарного диабета, уменьшение толерантности к глюкозе, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня мочевой кислоты, обост-	Анорексия, снижение аппетита, уменьшение уровня калия в плазме крови вследствие действия гидрохлоротиазида	Повышение уровня калия в плазме вследствие действия рамиприла	Снижение уровня натрия в плазме, глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, дегидратация вследствие действия гидрохлоротиазида, гипохлоремический алкалоз, что может

	рение подагры, увеличение уровня холестерина и/или триглицеридов вследствие действия гидрохлоротиазида			индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому вследствие действия гидрохлоротиазида
Нарушения общего состояния	Усталость, астения	Боль в груди, пирексия		Истощение
Со стороны иммунной системы				Анафилактические или анафилактоидные реакции на рамиприл или анафилактические реакции на гидрохлоротиазид, повышение уровня антинуклеарных антител
Со стороны печени и желчевыводящих путей		Холестатический или цитолитический гепатит (в очень исключительных случаях – с летальным исходом), повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгатов билирубина, калькулезный холецистит вследствие действия гидрохлоротиазида		Острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, повреждение печеночных клеток
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Транзиторная эректильная импотенция		Снижение либидо, гинекомастия
Со стороны психики		Снижение настроения, апатия, тревожность, нервозность, нарушение сна, включая сонливость		Спутанность сознания, нарушение внимания

Срок годности. 2 года

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 11.10.2017.