

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### РАМІМЕД КОМБІ (RAMIMED COMBI)

#### **Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить 2,5 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротіазиду або 5 мг раміприлу/25 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* крохмаль прежелатинізований; натрію стеарил фумарат; натрію гідрокарбонат; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза.

**Лікарська форма.** Таблетки.

#### *Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 2,5 мг/12,5 мг – білі або майже білі капсулоподібні непокриті плоскі таблетки зі скошеними краями, з рискою з одного боку, з надписом «12.5» з другого боку, розмірами приблизно 4 x 8 мм;

таблетки по 5 мг/25 мг – білі або майже білі капсулоподібні непокриті плоскі таблетки зі скошеними краями, з рискою з одного боку та на бокових поверхнях, з надписом «25» з другого боку, розмірами приблизно 5 x 10 мм.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ С09В А05.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### Механізм дії.

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

Гідрохлоротіазид. Гідрохлоротіазид – це тіазидний діуретик. Що стосується тіазидних діуретиків, то механізм їх антигіпертензивної дії поки що остаточно не з'ясований. Вони пригнічують реабсорбцію іонів натрію та хлору у дистальних каналцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується збільшенням сечоутворення (внаслідок осмотичного зв'язування води). Виведення калію та магнію також збільшується тоді як виведення сечової кислоти зменшується. Можливі механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду полягають у зміні натрієвого балансу, зменшенні об'єму 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 зберігається протягом 24 годин.

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

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

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

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

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

Однчасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду. Застосування цієї комбінації призводить до більш значного зниження артеріального тиску, ніж застосування кожної з діючих речовин окремо.

Однчасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду зменшує втрату калію, яка супроводжує діуретичний ефект, імовірно, внаслідок пригнічення активності ренін-ангіотензинально-стеронової системи. Комбінування інгібітору АПФ з тіазидним діуретиком спричиняє синергічний ефект, а також зменшує ризик виникнення гіпокаліємії спричиненої застосуванням самого діуретика.

*Фармакокінетика.*

Раміприл.

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

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

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

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

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

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

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

Гідрохлоротіазид.

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

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

**Метаболізм.** Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці у дуже незначних кількостях.

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

**Пацієнти з порушенням функції нирок**(див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція гідрохлоротіазиду знижена, а нирковий кліренс гідрохлоротіазиду пропорційний 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 з цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не зазнає суттєвих змін.

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

**Раміприл і гідрохлоротіазид.** Одночасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливало на їх біодоступність. Комбінований препарат можна вважати біоеквівалентним до препаратів, які містять окремі діючі речовини.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

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

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату (див. розділ «Склад»).

Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Не слід застосовувати разом з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

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

Анурія, резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкальціємія, рефрактерна гіпонатріємія, симптомна гіперурикемія (подагра).

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

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

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

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

Тяжкі порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

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

#### **Протипоказані комбінації.**

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

### Комбінації, що потребують особливої обережності.

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

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

*Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші діючі речовини, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Можливе збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози» стосовно діуретиків) *Вазопресорні симпатоміметики та інші діючі речовини (наприклад епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу.* Рекомендується регулярно контролювати артеріальний тиск. *Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричинити зміни картини крові.* Підвищена імовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»)

*Солі літію.* Оскільки інгібітори АПФ здатні зменшити екскрецію літію це може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно регулярно контролювати рівень літію у плазмі крові. При одночасному застосуванні тiazидних діуретиків може підвищуватися ризик виникнення токсичності літію, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ тому не рекомендується одночасно застосовувати комбінацію раміприл/гідрохлоротіазид та літій.

*Протидіабетичні засоби (пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін).* Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид здатен послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівні глюкози у крові. На тлі лікування тiazидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникнути потреба у зміні дозування. Метформін застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

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

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

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

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

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

*Циклоспорин.* При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

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

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідил, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, сотало, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, 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).

Якщо необхідне призначення кальційвмісних харчових добавок, слід здійснювати моніторинг рівня кальцію у сироватці крові і відповідно до нього коригувати дозу кальцію.

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

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

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

*Препарати наперстянки, діючі речовини, що здатні збільшувати тривалість інтервалу QT, антиаритмічні засоби.* При наявності порушень електролітного балансу (наприклад гіпокаліємії, гіпомагніємії) проаритмічні ефекти можуть посилюватися, а антиаритмічні ефекти – послаблюватися.  
*Холестирамін або інші іонообмінні смоли для застосування внутрішньо.* Порушення абсорбції гідрохлоротіазиду. Сульфонамідні діуретики слід приймати щонайменше за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування цих препаратів.

*Курареподібні м'язові релаксанти.* Можливе посилення та збільшення тривалості дії м'язових релаксантів.  
*Солі кальцію та препарати, що збільшують рівень кальцію у плазмі крові.* При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можна очікувати збільшення концентрації кальцію у плазмі крові, тому необхідно ретельно контролювати рівень кальцію у плазмі.

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

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

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

*Хінін.* Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

*Сіль.* При надмірному споживанні солі можливе послаблення гіпотензивного ефекту препарату.

*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.

*Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів.* Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз.

Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

*Бета-блокатори та діазоксид.* 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, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

### ***Особливості застосування.***

За пацієнтами необхідно здійснювати нагляд, щоб вчасно виявити клінічні ознаки порушення водно-сольового балансу (наприклад гіповолемію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємію або гіпокаліємію), що можуть розвиватися у випадку одночасної діареї або блювання. У таких пацієнтів необхідно періодично контролювати рівень електролітів у сироватці крові. У теплу пору року у пацієнтів з набряками може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові.

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

### ***Особливі групи пацієнтів.***

### Пацієнти, у яких існує високий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

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

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

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

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

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ 60 мл/хв) комбіноване застосування препарату та аліскірену протипоказане.

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

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

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

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

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

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

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

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

*Порушення електролітного балансу.* Як і в усіх пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, необхідно регулярно через відповідні проміжки часу вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, у тому

числі гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Хоча при застосуванні тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування раміприлу може зменшити гіпокаліємію, спричинену діуретиком. Ризик виникнення гіпокаліємії є найвищим у пацієнтів з цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікування кортикостероїдами або АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Упродовж першого тижня лікування слід визначити початкові рівні калію у плазмі крові.

При виявленні знижених рівнів калію необхідно провести корекцію.

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

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

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як РАМІМЕД КОМБІ, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (віком від 70 років), пацієнти з нелікованим або неналежно контрольованим цукровим діабетом або ті, хто приймає солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові або пацієнти з такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація або метаболічний ацидоз. Якщо показане одночасне застосування зазначених вище 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 виникає внаслідок лікування діуретиками, у тому числі гідрохлоротіазидом, може призвести до розвитку печінкової енцефалопатії. У випадку виникнення печінкової енцефалопатії лікування слід негайно відмінити.

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

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом РАМІМЕД КОМБІ слід негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитися 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 РАМІМЕД КОМБІ спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

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

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

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ значно частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути зумовлене 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 тiazидами може спричинити порушення толерантності до глюкози. У деяких випадках пацієнтам з цукровим діабетом може знадобитися корекція дози інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. При лікуванні тiazидами латентна форма цукрового діабету може перерости у маніфестну.

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

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

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

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 з метою оцінки функції паращитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину у сироватці крові.

Оскільки препарат містить лактозу, пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

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

**Вагітність.** Препарат протипоказаний для застосування у період вагітності. Такими чином, необхідно виключити вагітність перед початком лікування. Необхідно уникати вагітності, якщо лікування інгібіторами АПФ є обов'язковим.

Якщо пацієнтка планує завагітніти, необхідно припинити лікування інгібіторами АПФ, тобто замінити їх іншим видом лікування.

Якщо пацієнтка завагітніла протягом лікування, то застосування препарату необхідно замінити терапією без інгібіторів АПФ якомога швидше.

**Годування груддю.** Через брак інформації щодо застосування раміприлу у період годування груддю не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкості його реакції, що є ризикованим у тих ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами).

Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів. На початку застосування препарату (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу з іншими механізмами. Пізніше ступінь заборони визначається індивідуально лікарем.

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

Для перорального застосування.

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

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



*Дорослі.* Дозу слід корегувати індивідуально, залежно від особливостей пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та рівнів артеріального тиску. Застосування фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду, як правило, рекомендується лише після титрування доз кожного з її окремих компонентів.

Розпочинати лікування з найнижчої можливої дози. У разі необхідності дозу можна поступово збільшувати до досягнення цільового показника артеріального тиску. Максимальна дозволена доза становить 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу (застосовувати комбінацію препаратів у відповідному дозуванні).

#### Особливі групи пацієнтів.

*Пацієнти, які отримують діуретики.* Рекомендується виявляти обережність, оскільки у пацієнтів, які отримують діуретики, на початку лікування препаратом може виникати артеріальна гіпотензія. Перед тим як розпочати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування.

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

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки лікування препаратом слід розпочинати винятково під ретельним медичним наглядом. Максимальна добова доза у таких випадках становить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Препарат протипоказаний у випадках тяжкого порушення функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти літнього віку.* Початкова доза повинна бути нижчою, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово, з огляду на вищу імовірність виникнення побічних реакцій.

*Діти.* Препарат не рекомендується призначати дітям та підліткам, оскільки недостатньо даних стосовно його ефективності та безпечності застосування для таких пацієнтів.

#### **Передозування.**

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

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

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта. Лікування симптоматичне та підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, у тому числі введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангітензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

У випадку артеріальної гіпотензії і шоку рекомендується введення рідини та електролітів (калію, натрію, магнію).

До нормалізації стану пацієнта необхідний контроль балансу рідини та електролітів і функції нирок.

#### **Побічні реакції.**

Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати

метаболізм глюкози, жирів та сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактичні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

*З боку серця:* ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки; інфаркт міокарда.

*З боку крові та лімфатичної системи:* зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, апластична анемія, зменшення кількості тромбоцитів, пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, у тому числі агранулоцитоз; панцитопенія, еозинофілія, гемоконцентрація у випадку затримки рідини.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дизгевзія, агевзія; церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія, судоми, дезорієнтація.

*З боку органів зору:* порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт, ксантопсія, зменшення слюзовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

*З боку органів слуху та лабіринту:* дзвін у вухах, порушення слуху.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади:* непродуктивний подразнюючий кашель, бронхіт, синусит, задишка, закладеність носа, бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт; некардіогенний набряк легень внаслідок дії гідрохлоротіазиду

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дискомфорт у животі, запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, біль у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду, блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті, панкреатиту (поодинокі випадки повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ) підвищення рівня ферментів підшлункової залози ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

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

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

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

*Метаболічні та аліментарні розлади:* декомпенсація цукрового діабету зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету підвищення рівня глюкози у крові; підвищення рівня сечової кислоти; загострення подагри; збільшення рівня холестерину та/або тригліцеридів внаслідок дії гідрохлоротіазиду анорексія зниження апетиту; зменшення рівня калію у плазмі крові внаслідок дії гідрохлоротіазиду підвищення рівня калію у крові; зниження рівня натрію у плазмі; глюкозурія метаболічний алкалоз; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; гіпохлоремія гіпомагніємія гіперкальціємія дегідратація внаслідок дії гідрохлоротіазиду синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону; відчуття спраги

*З боку судин:* артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи, тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт.

*Порушення загального стану:* втома, астенія, біль у грудях, піркісія, виснаження.

*З боку імунної системи:* анафілактична або анафілактична реакція на речовину; анафілактична реакція на гідрохлоротіазид, підвищення рівня антинуклеарних антитіл, некротизуючий ангіїт, респіраторний дистрес, у тому числі пневмоніт, анафілактичний шок, пурпура

*З боку гепатобіліарної системи:* холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду, гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо, гінекомастія статеві розлади.

*З боку психіки:* зниження настрою, апатія, тривожність, нервозність, порушення сну, включаючи сонливість, сплутаність свідомості, порушення уваги/неспокій, зміни настрою.

***Термін придатності.***

2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

***Несумісність.*** Даних немає.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Актавіс Лтд/ActavisLtd.

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

BLB 016, Балебел Індастріал Істейт, Зейтан ZTN3000, Мальта/

BLB 016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.