

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЄвроРаміприл Н 5
(EuroRamipriH 5)

ЄвроРаміприл Н 10
(EuroRamipriH 10)

Склад:

діючі речовини: раміприл і гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або раміприлу 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

1 таблетка ЄвроРаміприлу Н 5 містить *допоміжні речовини:* лактози моногідрат, натрію гідрокарбонат, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, натрію стеарил фумарат;

1 таблетка ЄвроРаміприлу Н 10 містить *допоміжні речовини:* лактози моногідрат, натрію гідрокарбонат, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, натрію стеарил фумарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

ЄвроРаміприл Н 5 – таблетки круглої форми, плоскоциліндричні, з фаскою, білого або майже білого кольору.

ЄвроРаміприл Н 10 – таблетки круглої форми, плоскоциліндричні, з фаскою та рисою, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Код АТХ С09В А05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Раміприл. Раміприлат, активний метаболіт проліків-раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксіпептидази I (також відомий як ангіотензинперетворюючий 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 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 характерний низький рівень активності реніну) реакція на монотерапію інгібіторами АПФ в середньому була менш вираженою, ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

Гідрохлоротіазид. Гідрохлоротіазид – це тiazидний діуретик. Механізм антигіпертензивної дії тiazидних діуретиків поки що остаточно не з'ясований. Вони пригнічують реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних каналцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується збільшенням сечоутворення (внаслідок осмотичного зв'язування води). Виведення калію та магнію також збільшується, тоді як виведення сечової кислоти зменшується. Механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду можливо, полягають у зміні натрієвогобалансу, зменшенні об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

Фармакодинаміка.

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

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

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

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

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

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

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

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

Фармакокінетика.

Раміприл.

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту.

Максимальна концентрація раміприлу в 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 препаратів 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 в плазмі крові досягається приблизно через 4 дні лікування.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові раміприлу становить приблизно 73 %, 56 % 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 в грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату в плазмі, які знижуються 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 на раміприлат відбувається повільніше через зниження активності печінкових естераз. У таких пацієнтів спостерігається збільшення рівнів раміприлу плазми крові. Втім максимальні концентрації раміприлату у плазмі крові цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб із нормальною функцією печінки.

Гідрохлоротіазид.

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

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

Метаболізм. Гідрохлоротіазид метаболізується у печінці в дуже незначних кількостях.

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

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

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

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

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

Доклінічні дані з безпечності. У щурів та мишей застосування комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду дозах до 10 мг/кг маси тіла не призводило до виникнення гострих токсичних явищ. Дослідження з введенням повторних доз щурам та мавпам продемонстрували лише виникнення порушень електролітного балансу. Дослідження з вивчення мутагенності та канцерогенності цієї комбінації не проводилися, оскільки дослідження окремих компонентів не виявили жодних ризиків. Дослідження з вивчення репродуктивної токсичності продемонстрували, що комбінація є дещо більш токсичною, ніж будь-яка з діючих речовин, взята окремо, однак жодне з досліджень не продемонструвало тератогенних ефектів цієї комбінації.

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.

Противоказання.

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

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

Артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани.

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактичних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Значний двобічний стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну \bar{u} 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»).

Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкальціємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптомна гіперурикемія (подагра).

Анурія.

Вагітність та планування вагітності (див. розділ «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, за наявності у пацієнтів цукрового діабету або порушень функції нирок (ШКФ \square 60 мл/хв/1,73 м²).

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину II за наявності у пацієнтів діабетичної нефропатії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Протипоказані комбінації.

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

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане для застосування пацієнтам із цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (ШКФ \square 60 мл/хв/1,73 м²) та не рекомендоване для застосування усім іншим пацієнтам.

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

Комбінації, що потребують особливої обережності.

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

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

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

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

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

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату ЄвроРаміприл Н 5/ЄвроРаміприл Н 10. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП супроводжується підвищеним ризиком порушення функції нирок та збільшенням рівня калію в крові.

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

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

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

Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та нижчезазначених 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, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

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

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

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

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 каналцях нефрону, через що екскреція пеніциліну знижується.

Хінін. Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

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

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

Гепарін. Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

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

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

Алкоголь. Раміприл може призводити до підвищеної вазодилатації і, таким чином, потенціювати 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 та діаксозид. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

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

Пресорні аміни (наприклад адреналін). Можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, що не є достатнім для виключення їх із застосування.

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

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біпериден). Через ослаблення моторики травного тракту та 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 та тяжкості анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II протипоказано розпочинати під час вагітності. Пацієток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого під час вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та, у разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом (див. розділи «Протипоказання» та «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 ЄвроРаміприл Н 5/ЄвроРаміприл Н 10 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 порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73²м) комбіноване застосування препарату ЄвроРаміприл Н 5/ЄвроРаміприл Н 10 та аліскірену протипоказане (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 та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ. Це особливо стосується випадків, коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначається вперше або вперше підвищують дозу. Підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке потребує

медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- із 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 проводять анестезію із застосуванням препаратів, що можуть спричинити артеріальну гіпотензію.

Перед початком лікування рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів (однак слід врахувати, що у пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригуючі заходи слід ретельно зважити щодо ризику перевантаження об'ємом).

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом ЄвроРаміприл НБ/ЄвроРаміприл Н 10 може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною, тому під час лікування цих хворих необхідно виявляти особливу обережність.

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

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

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

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

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

При печінкових розладах та прогресуючих захворюваннях печінки тіазиди слід застосовувати з обережністю, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестази і навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

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

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 діуретиком (див. розділ «Протипоказання»).

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

Хоча при застосуванні тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування раміприлу може зменшити гіпокаліємію, спричинену діуретиком. Ризик виникнення гіпокаліємії 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 та АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Впродовж першого тижня лікування слід визначити початкові рівні калію у плазмі крові. При виявленні знижених рівнів калію необхідно провести корекцію.

Може виникнути ділюційна 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 гіпомагnezії.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл у комбінації з гідрохлоротіазидом, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, особи літнього віку (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, пацієнти із такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація або метаболічний ацидоз. Якщо показано одночасне застосування зазначених вище препаратів, рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виникнення ангіоневротичного набряку лікування препаратом ЄвроРаміприл Н 5/ЄвроРаміприл Н 10 слід негайно припинити та розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом принаймні 12-24 годин і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як раміприл, у комбінації з гідрохлоротіазидом 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 ЄвроРаміприл Н 5 /ЄвроРаміприл Н 10.

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 часто бажано перевіряти кількість лейкоцитів на початку лікування та у пацієнтів з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад системним червоним вовчаком або склеродермією) та у тих, хто одночасно приймає інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни картини крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ значно частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути умовлено 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 потребуватися корекція дози інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. При лікуванні тіазидами 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 іперурикемії 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. Сульфонаміди та похідні сульфонамідів можуть спричинити реакції ідіосинкразії, що призводять до тимчасової міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і зазвичай виникають у період від декількох годин до декількох тижнів від початку прийому препарату.

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

Препарат може впливати на результати таких лабораторних аналізів:

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

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із спадковою непереносимістю галактози застосовувати ЄвроРаміприл Н 5/ЄвроРаміприл Н 10 не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат протипоказано застосовувати вагітним та жінкам, які планують завагітніти. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібітором АПФ слід негайно припинити та, у разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом, дозволеним до застосування вагітним. Пацієнтка, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого під час вагітності визнано безпечним (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Годування груддю. Препарат ЄвроРаміприл Н 5/ЄвроРаміприл Н 10 протипоказано застосовувати в період годування груддю. Кількість раміприлу та гідрохлоротіазиду, що потрапляє у грудне молоко, є такою, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу та гідрохлоротіазиду немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, може зазнати їх впливу. Оскільки немає належних даних стосовно застосування раміприлу період годування груддю, бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких період годування груддю є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Застосування гідрохлоротіазиду матерями, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням продукування молока. Може виникати підвищена чутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця. Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких небажаних ефектів у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, слід прийняти рішення про припинення або грудного вигодовування, або лікування, залежно 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 керуванні транспортними засобами або роботі з механізмами).

Це особливо стосується початку лікування або переходу на застосування інших препаратів. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

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.

Починають лікування з найнижчої можливої дози. За необхідності дозу можна поступово збільшувати до досягнення цільового показника артеріального тиску. Максимальна дозволена доза становить 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу.

Особливі групи пацієнтів.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок. Через наявність гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну \leq 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 найнижчою дозою 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 для дуже старих та немічних пацієнтів, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово, з огляду на вищу ймовірність виникнення побічних реакцій.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям, оскільки недостатньо даних стосовно його ефективності та безпечності 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 та паралітична кишкова непрохідність.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад 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 ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне та підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі відновлення об'єму втраченої рідини та солей, введення агоністів альфа1-адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення об'єму циркулюючої крові (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 в плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними).

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

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – зменшення кількості лейкоцитів, зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, гемолітична анемія, зниження кількості тромбоцитів; дуже рідко – апластична анемія; невідомо – пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, в тому числі агранулоцитоз, панцитопенія, еозинofilія; гемоконцентрація у випадку затримки рідини.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – вертиго, парестезія, тремор, порушення рівноваги, відчуття печіння, дисгевзія, агевзія; невідомо – церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій, паросмія.

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

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

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

З боку травного тракту: нечасто – запальні явища у травному тракті, розлади травлення, неприємні відчуття у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду; дуже рідко – блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті, відчуття спраги; невідомо – панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нечасто – порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну; невідомо – погіршення перебігу фонові протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

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

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

З боку ендокринної системи: невідомо – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні та аліментарні розлади: часто – декомпенсація цукрового діабету, зменшення толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози у крові, підвищення рівня сечової кислоти, загострення подагри, збільшення рівня холестерину та/або тригліцеридів внаслідок дії гідрохлоротіазиду; нечасто – анорексія, зниження апетиту, зменшення рівня калію у плазмі внаслідок дії гідрохлоротіазиду; дуже рідко – підвищення рівня калію у плазмі внаслідок дії раміприлу; невідомо – зниження рівня натрію у плазмі, глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, дегідратація, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

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

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

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

Гепатобіліарні розлади: нечасто – холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду; невідомо – гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – транзиторна еректильна імпотенція; невідомо – зниження лібідо, гінекомастія.

З боку психіки: нечасто – погіршення настрою, апатія, тривожність, нервовість, порушення сну, включаючи сонливість; невідомо – сплутаність свідомості, порушення уваги.

Термін придатності. 1,5 року.

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

Упаковка. По 20 таблеток у блістері з плівки полівінілхлоридної тришарової жовтогарячого кольору та фольги алюмінієвої друкарської лакованої; по 1 блістеру у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

ЕвроРамиприл Н 5
(EuroRamipriH 5)

ЕвроРамиприл Н 10
(EuroRamipriH 10)

Состав:

действующие вещества: рамиприл и гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит рамиприла 5 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг или рамиприла 10 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг;

1 таблетка ЕвроРамиприла Н 5 содержит *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, натрия гидрокарбонат, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный гидрофобный, натрия стеарил фумарат;

1 таблетка ЕвроРамиприла Н 10 содержит *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, натрия гидрокарбонат, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный гидрофобный, натрия стеарил фумарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

ЕвроРамиприл Н 5 – таблетки круглой формы, плоскоцилиндрические, с фаской, белого или почти белого цвета.

ЕвроРамиприл Н 10 – таблетки круглой формы, плоскоцилиндрические, с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Код АТХ С09В А05.

Фармакологические свойства.

Механизм действия.

Рамиприл. Рамиприлат, активный метаболит пролекарства-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 вазодилататором.

Уменьшение образования ангиотензина II и подавление расщепления брадикинина приводит 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 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. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков пока окончательно не выяснен. Они подавляют 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. Механизмы гипотензивного действия гидрохлоротиазида, возможно, заключаются в изменении натриевого баланса, уменьшении объема внеклеточной жидкости и плазмы, изменении сопротивления почечных сосудов или снижении реакции 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, не сопровождающееся компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект наступает примерно через 1-2 часа после перорального приема разовой дозы. 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 вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления (феномен рикошета).

Гидрохлоротиазид. Начало диуретического эффекта наступает приблизительно через 2 часа и длится 6-12 часов, а максимальный эффект достигается 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.

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида. В ходе клинических исследований было установлено, что 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 вызывает синергический эффект, а также уменьшает риск развития 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. Учитывая количество вещества, обнаруженного в моче, всасывание составляет не менее 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 через 4 дня лечения.

Распределение. Связывание с белками плазмы крови рамиприла составляет приблизительно 73 %, рамиприлата – 56 %.

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

Выведение. Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови является многофазным. Из-за мощного насыщающего связывания с АПФ и медленной диссоциации из связи с ферментом рамиприлат обладает пролонгированной терминальной фазой вывода 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 дольше при применении более 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 проявлялись 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, 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 преобразование рамиприла в рамиприлат происходит медленнее из-за снижения активности печеночных эстераз. У таких пациентов наблюдается повышение уровня рамиприла в плазме крови. Впрочем, 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% гидрохлоротиазид. Максимальные концентрации гидрохлоротиазид в плазме крови достигаются в течение 1,5-5 часов.

Распределение. Для гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазид снижена, а почечный клиренс гидрохлоротиазид пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации гидрохлоротиазид в плазме, 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 гидрохлоротиазид не претерпевает существенных изменений. Не проводилось никаких исследований по изучению фармакокинетики гидрохлоротиазид у пациентов с сердечной недостаточностью.

Рамиприл и гидрохлоротиазид. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазид не влияло на их биодоступность. Комбинированный препарат может считаться биоэквивалентным к препаратам, которые содержат отдельные действующие вещества.

Доклинические данные по безопасности. У крыс и мышей применение комбинации рамиприла и гидрохлоротиазид в дозах до 10 мг/кг массы тела не приводило к возникновению острых токсических явлений. Исследования с введением повторных доз крысам и обезьянам продемонстрировали лишь возникновение нарушений электролитного баланса. Исследования по изучению мутагенности и канцерогенности этой комбинации не проводились, поскольку исследования отдельных компонентов не обнаружили никаких рисков. Исследования по изучению репродуктивной токсичности продемонстрировали, что комбинация является несколько более токсичной, чем любое из действующих веществ, взятое отдельно, однако ни одно из исследований не продемонстрировало тератогенных эффектов этой комбинации.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение артериальной гипертензии. Применение этой фиксированной комбинации показано пациентам, у которых артериальное давление не контролируется надлежащим образом при монотерапии рамиприлом или гидрохлоротиазидом.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприлу или к другим ингибиторам АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, сульфонидам или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел «Состав»).

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

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и методов экстракорпоральной терапии, в результате чего происходит контакт 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»).

Значительный двусторонний 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.

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

Тяжелые нарушения функции печени, печеночная энцефалопатия.

Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия.

Рефрактерная гипонатриемия.

Симптоматическая гиперурикемия (подагра).

Анурия.

Беременность и планирование беременности (см. раздел «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, при наличии у пациентов сахарного диабета или нарушении функции почек (СКФ \leq 60 мл/мин/1,73 м²).

Одновременное применение с препаратами антагонистов рецепторов ангиотензина II при наличии у пациентов диабетической нефропатии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

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

Противопоказанные комбинации. Методы экстракорпоральной терапии, когда 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 липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата – ввиду повышенного риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных средств.

Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано для применения пациентам с сахарным диабетом или пациентам с нарушением функции почек (СКФ \leq 60 мл/мин/1,73 м²) 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, которые увеличивают 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). Увеличивается риск 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. Повышенная 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 увеличиваться уже повышенный риск возникновения токсичности, вызванный применением ингибиторов АПФ. Поэтому не рекомендуется одновременно применять комбинацию

рамиприл/гидрохлоротиазид и литий.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота. Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата ЕвроРамиприл Н 5/ ЕвроРамиприл Н 10. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП сопровождается повышенным риском нарушения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

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

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (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 развития гипокалиемии.

Препараты наперстянки, действующие вещества, которые способны увеличивать продолжительность интервала QT, антиаритмические средства. При наличии нарушений электролитного баланса (например гипокалиемии, гипомагниемии) проаритмические эффекты могут усиливаться, а антиаритмические эффекты – ослабляться.

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

- антиаритмические средства класса Ia (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые нейролептики (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, 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, применяемые внутрь. Нарушение абсорбции гидрохлоротиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать как минимум за 1 час до или через 4-6 часов после применения этих препаратов.

Курареподобные миорелаксанты. Возможно усиление и увеличение продолжительности действия миорелаксантов.

Соли кальция и препараты, увеличивающие уровень кальция в плазме крови. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом можно ожидать увеличения концентрации 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 большие дозы контрастного вещества, содержащего йод.

Пенициллин. Экскреция гидрохлоротиазида происходит в дистальных канальцах нефрона, из-за чего 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 по типу 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 употребления 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, вызванных амантадином.

Прессорные амины (например адреналин). Возможно ослабление эффекта прессорных аминов, что не является достаточным для исключения их с применения.

Антиподагрические средства (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол). Может возникнуть потребность в коррекции дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Вероятна необходимость 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 пищеварительного 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.

Особенности применения.

Особые группы пациентов.

Беременность. Лечение ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано начинать во время беременности. Пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого во время 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, которые содержат алискирен. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного применения препарата ЕвроРамиприл Н 5/ЕвроРамиприл Н 10 и алискирена 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/1,73 м²) комбинированное применение препарата ЕвроРамиприл Н 5/ЕвроРамиприл Н 10 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 застойной сердечной недостаточностью;
- с гемодинамически значимой обструкцией путей притока или оттока крови из левого желудочка (например стенозом аортального или митрального клапана);
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки;
- с выраженным или латентным недостатком жидкости или электролитов (включая пациентов, получающих диуретики);
- с циррозом печени и/или асцитом;
- которым выполняют обширные хирургические вмешательства или проводят анестезию с применением препаратов, которые могут вызвать артериальную гипотензию.

Перед началом лечения рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов (однако необходимо учесть, что у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить относительно риска перегрузки объемом).

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом ЕвроРамиприл Н 5/ЕвроРамиприл Н 10 может быть или усиленным, или сниженным. 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.

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 требует тщательного медицинского наблюдения.

Первичный гиперальдостеронизм. Комбинация рамиприл + гидрохлоротиазид не является препаратом выбора при лечении первичного гиперальдостеронизма. Однако, если рамиприл + гидрохлоротиазид применяют пациенты 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 печеночных нарушениях и прогрессирующих заболеваниях печени, тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку эти препараты могут вызывать внутрипеченочный холестази и даже минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы. Гидрохлоротиазид 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») требуют особенно тщательного контроля. Существует риск ухудшения функции почек, 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 о продолжении лечения. Следует рассмотреть возможность прекращения лечения диуретиком (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение 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 (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз).

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

Может возникнуть дилуционная 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 гораздо чаще. Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомagneзиемии.

Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, в комбинации с гидрохлоротиазидом, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. К группе риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, лица пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с нелеченным или ненадлежащим образом контролируемым сахарным диабетом или принимающие соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови, пациенты с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация или метаболический ацидоз. Если показано одновременное применение указанных выше 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, возникающее вследствие лечения диуретиками, в том числе гидрохлоротиазидом, может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В случае возникновения печеночной энцефалопатии лечение следует немедленно отменить.

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

Ангионевротический отек. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. раздел «Побочные реакции»). В случае возникновения ангионевротического отека лечение препаратом ЕвроРамиприл Н 5/ЕвроРамиприл Н 10 следует немедленно прекратить и начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение как минимум 12-24 часов и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как рамиприл в комбинации с гидрохлоротиазидом, наблюдались 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 ЕвроРамиприл Н 5/ ЕвроРамиприл Н 10.

Нейтропения/агранулоцитоз. Случаи нейтропении/агранулоцитоза наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль количества лейкоцитов

желательно проводить в начале лечения и у пациентов с нарушенной функцией почек, сопутствующим коллагенозом (например системной красной волчанкой или склеродермией) и у тех, 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 различия. Ингибиторы АПФ значительно чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выраженным у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями 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 потребоваться коррекция дозы инсулина и пероральных гипогликемических средств. При лечении тиазидами латентная форма сахарного диабета может перерасти в манифестную.

Терапия тиазидными диуретиками может сопровождаться повышением уровня 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 сульфонамида. Сульфонамиды и производные сульфонамида могут вызвать реакции идиосинкразии, которые приводят к временной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или глазной боли и обычно возникают в период от нескольких часов до нескольких недель с начала приема препарата.

Нелеченая острая закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. Первичной мерой 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 сульфонамиду 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.

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 с целью оценки функции паращитовидных желез;
- препарат способен повысить концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью галактозы применять ЕвроРамиприл Н 5/ЕвроРамиприл Н 10 не рекомендуется.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Препарат противопоказано применять беременным и женщинам, планирующим беременность. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибитором АПФ следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать лечение другим препаратом, разрешенным к применению беременным. Пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого во время беременности признано безопасным (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Кормление грудью. Препарат ЕвроРамиприл Н 5/ЕвроРамиприл Н 10 противопоказано применять в период кормления грудью. Количество рамиприла и гидрохлоротиазида, попадающего в грудное молоко, таково, что при применении терапевтических доз рамиприла и гидрохлоротиазида младенец,

находящийся на грудном вскармливании, может подвергнуться их влиянию. Поскольку нет надлежащих данных о применении рамиприла в период кормления грудью, желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых в период кормления грудью является более безопасным, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Применение гидрохлоротиазида матерями, кормящими грудью, сопровождалось уменьшением или даже полным прекращением продуцирования молока. Может возникать повышенная чувствительность к производным сульфонида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Поскольку применение обоих действующих веществ может приводить к тяжелым нежелательным эффектам у младенцев, находящихся 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 транспортными средствами или работе с механизмами). Это особенно касается начала лечения или перехода на применение других препаратов. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы не рекомендуется управлять транспортным средством или работать с другими механизмами в течение нескольких часов.

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 особенностей пациента (см. раздел «Особенности применения») и уровней артериального давления. Применение фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида, как правило, рекомендуется только после титрования дозы каждого из ее отдельных компонентов.

Начинают лечение с самой низкой возможной дозы. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать до достижения целевого показателя артериального давления. Максимальная разрешенная доза составляет 10 мг рамиприла и 25 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. Из-за наличия гидрохлоротиазидного компонента препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»). Пациентам с нарушением функции почек могут быть показаны меньшие дозы препарата. Пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин следует лечить только наименьшей дозой фиксированной комбинации рамиприла/гидрохлоротиазида после монотерапии рамиприлом. Максимальная разрешенная 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 в случаях тяжелого нарушения функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, особенно для очень старых и немощных пациентов, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять постепенно, учитывая высокую вероятность возникновения побочных реакций.

Дети.

Препарат не рекомендуется применять детям и подросткам до 18 лет, так как недостаточно данных относительно его эффективности и безопасности для таких пациентов.

Передозировка.

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

Передозировка гидрохлоротиазида может привести к острой задержке мочи у пациентов, предрасположенных к этому (например 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 тщательно 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 альфа1-адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида).

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится путем гемодиализа.

Побочные реакции.

Профиль безопасности препарата рамиприл + гидрохлоротиазид содержит данные о побочных эффектах, возникающих вследствие артериальной гипотензии и/или уменьшения объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызвать постоянный кашель, тогда как действующее вещество гидрохлоротиазид может нарушать метаболизм глюкозы, жиров и мочевой кислоты. Оба вещества имеют необратимое воздействие на уровень калия в плазме крови. К тяжелым побочным реакциям относятся ангионевротический отек или анафилактоидные реакции, нарушение 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 ($< 1/10\ 000$); неизвестно (не может быть рассчитана по имеющимся данным).

Сердечные расстройства: нечасто – ишемия миокарда, включая стенокардию; тахикардия; аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки; неизвестно – инфаркт миокарда, ортостатическая артериальная гипотензия.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, гемолитическая анемия, снижение количества тромбоцитов; очень редко – апластическая анемия; неизвестно – угнетение функции костного мозга; нейтропения, в том числе агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия; гемоконцентрация, в случае задержки жидкости.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – вертиго, парестезия, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения, дисгевзия, агевзия; неизвестно – церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака; нарушение психомоторных функций, паросмия.

Со стороны органов зрения: нечасто – нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит; неизвестно – ксантопсия, уменьшение слезоотделения в результате действия гидрохлоротиазида.

Со стороны органов слуха и равновесия: нечасто – звон в ушах; неизвестно – нарушение слуха.

Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства: часто — непродуктивный раздражающий кашель, бронхит; нечасто — синусит, одышка, заложенность носа; неизвестно — бронхоспазм, в том числе обострение бронхиальной астмы; аллергический альвеолит; респираторный дистресс, в том числе пневмонит и некардиогенный отек легких в результате действия гидрохлоротиазида.

Со стороны пищеварительного тракта: нечасто — воспалительные явления в пищеварительном тракте, расстройства пищеварения, неприятные ощущения в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запор, гингивит в результате действия гидрохлоротиазида; очень редко — рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, боль в верхней части живота, сухость во рту, чувство жажды; неизвестно — панкреатит (в единичных случаях сообщалось о летальных последствиях при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, сиалоаденит в результате действия гидрохлоротиазида.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность; увеличение мочеобразования; повышение уровня мочевины в крови и креатинина; неизвестно — ухудшение течения фоновой протеинурии, интерстициальный нефрит в результате действия гидрохлоротиазида.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — ангионевротический отек; в очень исключительных случаях — нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход; псориазический дерматит; гипергидроз; сыпь, в частности макулопапулезная; зуд; алопеция; неизвестно — токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, эксфолиативный дерматит, фоточувствительность, онихолизис, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, крапивница, системная красная волчанка в результате действия гидрохлоротиазида.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто — миалгия; неизвестно — артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, мышечно-скелетная скованность, тетанические судороги в результате действия гидрохлоротиазида.

Со стороны эндокринной системы: неизвестно — синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Метаболические и алиментарные нарушения: часто — декомпенсация сахарного диабета, уменьшение толерантности к глюкозе, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня мочевой кислоты, обострение подагры, повышение уровня холестерина и/или триглицеридов в результате действия гидрохлоротиазида; нечасто — анорексия, снижение аппетита, уменьшение уровня калия в плазме в результате действия гидрохлоротиазида; очень редко — повышение уровня калия в плазме в результате действия рамиприла; неизвестно — снижение уровня натрия в плазме, глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, дегидратация, гипохлоремический алкалоз, который может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому в результате действия гидрохлоротиазида.

Сосудистые нарушения: нечасто — артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопе, приливы жара; неизвестно — тромбоз вследствие значительного уменьшения ОЦК, сосудистый стеноз, гипоперфузия, синдром Рейно, васкулит, некротизирующий ангиит.

Нарушения общего состояния: часто — повышенная утомляемость, астения; нечасто — боль в груди, пирексия; неизвестно — истощение.

Со стороны иммунной системы: неизвестно — анафилактические или анафилактоидные реакции на рамиприл или анафилактические реакции на гидрохлоротиазид, повышение уровня антинуклеарных антител.

Гепатобилиарные расстройства: нечасто — холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях — с летальным исходом), повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгатов билирубина, калькулезный холецистит в результате действия гидрохлоротиазида; неизвестно — острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, повреждения печеночных клеток.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто — транзиторная эректильная импотенция; неизвестно — снижение либидо, гинекомастия.

Со стороны психики: нечасто — ухудшение настроения, апатия, тревожность, нервозность, нарушения сна, включая сонливость; неизвестно — спутанность сознания, нарушение внимания.

Срок годности. 1,5 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25 °С.

Упаковка. По 20 таблеток в блистере из пленки поливинилхлоридной трехслойной и фольги алюминиевой печатной лакированной; по 1 блистеру в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «Фарма Старт», Украина.

Местонахождение производителя и его адрес места проведения деятельности .
Украина, 03124, м. Киев, бул. И. Лепсе, 8.