

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.03.2014 № 193
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13529/01/01
№ UA/13528/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.02.2018 № 290
UA/13529/01/01
UA/13528/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЄвроРаміприл Н 5
(EuroRamipril Н 5)
ЄвроРаміприл Н 10
(EuroRamipril Н 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 тіазидний діуретик. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних 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 натрієвого балансу, зменшенні об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

Фармакодинаміка.

Раміприл.

Застосування раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору.

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

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

Антигіпертензивний ефект після прийому разової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

При тривалому лікуванні із застосуванням раміприлу максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 3-4 тижні. Доведено, що при довготривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років. Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

Гідрохлоротіазид.

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.

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Відомо, що у дослідженнях з вивчення впливу телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом на загальну кінцеву точку і дослідження з вивчення діабетичної нефропатії у ветеранів вивчалось застосування комбінації інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II. Отримані дані вказують на те, що ці дослідження не показали значущих переваг комбінованої терапії щодо ниркових і/або серцево-судинних наслідків та смертності, в той час як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або артеріальної гіпотензії у порівнянні з монотерапією. Враховуючи подібні фармакодинамічні характеристики цих препаратів, ці результати також застосовні для інших

інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II. У зв'язку з цим інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Відомо, що у дослідженні з вивчення впливу аліскірену у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок оцінювали переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. Повідомлялось, що в групі прийому аліскірену у порівнянні із групою прийому плацебо була відмічена кількісно більша частота випадків летальних наслідків з серцево-судинних причин та інсульту, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ (гіперкаліємії, артеріальної гіпотензії і дисфункції нирок).

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 препарату в дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %. Максимальні концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2-4 години після прийому раміприлу.

Після застосування звичайних доз раміприлу 1 раз на добу рівноважна концентрація раміприлату 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 в плазмі крові.

Втім максимальні концентрації раміприлату у плазмі крові цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб із нормальною функцією печінки.

Гідрохлоротіазид.

Всмоктування.

Після перорального прийому зі шлунково-кишкового тракту всмоктується 70 % гідрохлоротіазиду.

Максимальні концентрації гідрохлоротіазиду в 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 крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб зі здоровими нирками.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів із цирозом печінки фармакокінетика гідрохлоротіазиду не зазнає суттєвих змін. Не проводилося жодних досліджень із вивчення фармакокінетики гідрохлоротіазиду у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Раміприл та гідрохлоротіазид.

Однчасне застосування раміприлу та гідрохлоротіазиду не впливало на їхню біодоступність.

Комбінований препарат може вважатися біоеквівалентним до препаратів, які містять окремі діючі речовини.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тiazидних 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 анафілактоїдних 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 одnobічний стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

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

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

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 < 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.

Існуючі дані досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (в тому числі розвиток гострої ниркової недостатності), у порівнянні із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Їжа.

Одночасне вживання їжі не має значного впливу на абсорбцію раміприлу.

Протипоказанні комбінації.

Методи екстракорпоральної терапії, коли відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація з 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 анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншого типу діалісної 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 < 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. Крім того, гідрохлоротіазид може послаблювати ефект симпатоміметиків-вазопресорів.

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 тіазидних 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, карбенексон, 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 тіоридазин, 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 канальцях нефрону, через що екскреція пеніциліну знижується.

Хінін.

Гідрохлоротіазид зменшує екскрецію хініну.

Вілдагліптин.

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

Інгібітори mTOR (наприклад темсіролімус).

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

Гепарин.

Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

Саліцилати.

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

Циклоспорин.

При одночасному застосуванні циклоспорину може 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.

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, вона має застосовуватися лише під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) 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 декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою обструкцією шляхів притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад стенозом аортального або мітрального клапана);
- з одnobічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- з вираженою або латентною нестачею рідини або електролітів (включаючи тих пацієнтів, які отримують діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;

- яким виконують обширні хірургічні втручання або 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 Н 5/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 спричинити 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, із ураженням ниркових судин, в тому числі у пацієнтів з гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії.

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 із цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше. Було продемонстровано, що тіазиди збільшують виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагнезіємії.

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»).

Контроль вмісту електролітів: гіпонатріємія.

У окремих пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався розвиток синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ) з подальшим виникненням гіпонатріємії. Рекомендується регулярно перевіряти рівні натрію в сироватці крові у людей похилого віку та у інших пацієнтів з ризиком розвитку гіпонатріємії.

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).

Після припинення прийому інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали.

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. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності.

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

Спортсмени.

Гідрохлоротіазид може дати позитивний результат при проведенні допінг-тесту.

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Лікування тіазидами може спричинити порушення толерантності до глюкози.

У деяких випадках пацієнтам з цукровим діабетом може потребуватися корекція дози інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. При лікуванні тіазидами латентна форма цукрового діабету може перерости у маніфестну.

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

Кашель.

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

Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома.

Гідрохлоротіазид є препаратом сульфонаміду. Сульфонаміди та похідні сульфонаміду 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 сульфонаміду або пеніциліну в анамнезі.

Інші.

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

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 паращитовидних 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. Пацієток, 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 у період годування груддю, бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких у 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 < 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 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.

* Для досягнення необхідного дозування слід застосовувати комбінацію препаратів у відповідному дозуванні.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям, оскільки недостатньо даних стосовно його ефективності та безпеки для таких пацієнтів.

Передозування.

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

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 $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними).

З боку серцево-судинної системи: нечасто – ішемія міокарда, включаючи стенокардію, тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки; артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи жару; невідомо – інфаркт міокарда, ортостатична артеріальна гіпотензія; тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний стеноз, гіперперфузія, синдром Рейно, васкуліт, некротизуючий ангіїт.

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 та гостра закритокутова глаукома внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

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

З боку дихальної системи: 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 сечовидільної системи: 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, оніхолісис, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку кістково-м'язової системи: 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.

З боку метаболізму: 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.

Загальні порушення: 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.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубину, 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 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.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.

Дата останнього перегляду. 20.02.2018