

Склад

діючі речовини: раміприл, амлодипін (у формі амлодипіну бесилату), гідрохлоротіазид;

1 тверда капсула містить:

5 мг раміприлу, 6,934 мг амлодипіну бесилату еквівалентно 5 мг амлодипіну вільної основи та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або

10 мг раміприлу, 13,868 мг амлодипіну бесилату еквівалентно 10 мг амлодипіну вільної основи та 25 мг гідрохлоротіазиду, або

10 мг раміприлу, 6,934 мг амлодипіну бесилату еквівалентно 5 мг амлодипіну вільної основи та 25 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини:

вміст капсули: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат безводний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований низької вологості, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію стеарилфумарат;

оболонка капсули:

5 мг/5 мг/12,5 мг: *корпус:* заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин; *кришка:* заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин;

10 мг/10 мг/25 мг: *корпус:* заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин (корпус); *кришка:* заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин;

10 мг/5 мг/25 мг: *корпус:* оксид заліза жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин; *кришка:* оксид заліза червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма

Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг/5 мг/12,5 мг: капсула тверда желатинова, розміром № 3; *корпус*: світло-сірий непрозорий; *кришка*: рожева непрозора. Вміст капсул: гранулят білого або майже білого кольору;

10 мг/10 мг/25 мг: капсула тверда желатинова, розміром № 1; *корпус*: карамельного кольору, непрозорий, *кришка*: коричнева непрозора. Вміст капсул: гранулят білого або майже білого кольору;

10 мг/5 мг/25 мг: капсула тверда желатинова, розміром №1; *корпус*: жовтий непрозорий; *кришка*: темно-рожева непрозора. Вміст капсул: гранулят білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інші комбінації. Код АТХ C09B X03.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії раміприлу

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, пригнічує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа II), який каталізує перетворення ангіотензину I тканинами в активний вазоконстриктор ангіотензин II, а також розпад активного вазодилататора брадикініну. Зменшення кількості ангіотензину II і пригнічення розпаду брадикініну спричинює розширення судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює викид альдостерону, раміприлат призводить до зменшення викиду альдостерону. В середньому реакція на монотерапію інгібіторами АПФ була меншою у пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського регіону) з гіпертонією (як правило, у категорій з низьким рівнем реніну і гіпертонією), ніж інших рас.

Фармакодинамічний вплив

Застосування раміприлу спричиняє виражене зниження периферичного артеріального опору. Звичайно не спостерігається істотних змін швидкості ниркового плазматокру і клубочкової фільтрації. В осіб з артеріальною гіпертензією раміприл знижує артеріальний тиск як у положенні лежачи, так і у положенні стоячи, не збільшуючи серцевий ритм.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект починається через 1–2 години після застосування препарату, досягає максимуму через 3–6 годин та триває протягом 24 годин.

Максимальне зниження артеріального тиску зазвичай реєструється після 3–4 тижнів постійного лікування. Було встановлено, що антигіпертензивний ефект підтримується в рамках довгострокової терапії тривалістю 2 роки.

Різка відміна раміприлу не призводить до швидкого і надмірного реактивного підвищення артеріального тиску.

Механізм дії амлодипіну

Амлодипін інгібує трансмембранний приплив іонів кальцію до гладкої мускулатури серця і судин (повільний блокатор каналу або антагоніст іонів кальцію).

Механізм антигіпертензивної дії препарату обумовлений розслаблюючим ефектом на гладкі м'язи судин.

Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії не встановлено, але відомо, що засіб зменшує ішемію міокарда двома шляхами:

- Амлодипін розширює периферичні артеріоли і в результаті роботи серця знижує загальний периферичний опір. Оскільки частота серцевих скорочень практично не змінюється, то зменшення навантаження на серце спричиняє зниження потреби міокарда у кисні.
- Шляхом розширення головних коронарних артерій та коронарних артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда амлодипін покращує надходження кисню. Завдяки цьому механізму він збільшує доставку кисню до міокарда навіть у разі спазму коронарних артерій (стенокардії Принцметала або варіантної стенокардії).

Фармакологічні властивості

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозування один раз на добу забезпечує клінічно значиме зниження артеріального тиску впродовж усього 24-годинного інтервалу як у положенні лежачи на спині, так і в положенні стоячи. Через повільний початок дії гостра артеріальна гіпотензія не є особливістю застосування препарату.

У пацієнтів зі стенокардією дозування один раз на добу збільшує загальний час фізичного навантаження, час до виникнення стенокардії і час до значного зниження сегмента ST, а також зменшує як частоту нападів стенокардії, так і

необхідність застосування гліцерину тринітрату.

Препарат не пов'язаний з якими-небудь несприятливими метаболічними ефектами: він не мав ніякого впливу на рівень ліпідів у плазмі, рівень цукру в крові і рівень сечової кислоти у сироватці крові. Препарат прийнятний для застосування пацієнтам з астмою.

Механізм дії гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид – це тіазидний діуретик. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків наразі остаточно не з'ясований. Гідрохлоротіазид пригнічує реабсорбцію іонів натрію та хлору в дистальних каналцях, що призводить до виведення близько 15 % натрію шляхом клубочкової фільтрації, а також хлориду. 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. При застосуванні гідрохлоротіазиду у високих дозах може посилюватися виведення бікарбонату з організму у зв'язку з пригніченням карбоангідратази, що призводить до лужного рН сечі. Ацидоз або алкалоз не чинять значного впливу на салуретичний та діуретичний ефекти гідрохлоротіазиду. Швидкість клубочкової фільтрації знижується до мінімального рівня на початку терапії. Під час тривалої терапії гідрохлоротіазидом ниркова екскреція кальцію зменшується. Цей механізм може призвести до гіперкальціємії.

Можливі механізми гіпотензивної дії гідрохлоротіазиду полягають у зміні натрієвого балансу, зменшенні об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміні опору ниркових судин або зниженні реакцій на норадреналін та ангіотензин II. Ймовірно, також йде мова про зменшення опору периферичних судин, вірогідно, через зменшення концентрації натрію в судинних стінках, що призводить до зниження чутливості судинних стінок до норадреналіну.

Фармакодинамічний вплив

При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез настає приблизно через 2 години після прийому, максимальний ефект досягається приблизно через 4 години, а дія зберігається впродовж 6–12 годин.

Антигіпертензивний ефект настає через 3–4 дні лікування і може тривати протягом 1 тижня після завершення лікування. Під час тривалого прийому у більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект гідрохлоротіазиду залежить від дози у діапазоні від 12,5 мг/добу до 50–75 мг/добу.

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

плазмі крові.

При перевищенні певної дози терапевтичний ефект тiazидних діуретиків залишається незмінним, тоді як побічні ефекти продовжують посилюватися: у разі неефективності перевищувати рекомендовану дозу не слід через погану переносимість (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У хворих із нефрогенною формою нецукрового діабету гідрохлоротіазид зменшує виділення сечі та збільшує осмоляльність сечі.

Застосування гідрохлоротіазиду пацієнтам із хронічним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв та/або креатинін в сироватці крові $> 1,8$ мг/100 мл) не ефективне.

Фармакокінетика

Раміприл

Абсорбція

Раміприл швидко абсорбується після перорального застосування: максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 год. На підставі даних про виведення з сечею ступінь поглинання становить не менше 56 %; вживання їжі не впливає на всмоктування раміприлу. Біодоступність активного метаболіту, раміприлату, після перорального прийому 2,5 мг і 5 мг раміприлу становить 45 %.

В плазмі максимальні концентрації раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2–4 години після прийому раміприлу. Концентрації раміприлату в плазмі крові в стані спокою після застосування звичайних доз раміприлу один раз на добу досягаються приблизно на 4-й день лікування.

Розподіл

Зв'язування раміприлу з білками сироватки крові становить приблизно 73 %, а раміприлату – приблизно 56 %.

Метаболізм

Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату і до ефіру дикетопіперазину, кислоти дикетопіперазину, глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

Виведення

Метаболіти виводяться переважно нирками.

Концентрації раміприлату в плазмі знижуються у декілька фаз. Завдяки сильному зв'язуванню з АПФ і повільному від'єднанню від ферменту раміприлат характеризується продовженою термінальною фазою виведення при дуже низьких концентраціях в плазмі.

Після прийому раміприлу один раз на добу ефективний період напіввиведення раміприлату становив 13–17 год при застосуванні доз 5–10 мг і був довшим при застосуванні доз 1,25–2,5 мг. Ця різниця пов'язана зі здатністю ферменту зв'язувати раміприлат у насичуваний спосіб.

Після застосування одноразової дози раміприлу перорально (10 мг) його рівень в материнському молоці був нижче границі виявлення. Однак ефект при багаторазовому застосуванні невідомий.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Ниркова екскреція раміприлату знижується у пацієнтів з порушеною функцією нирок, а виведення раміприлату нирками пропорційне кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації раміприлату в плазмі, яка знижується повільніше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з порушеннями функції печінки метаболізм раміприлу до раміприлату сповільнювався через зменшену активність печінкових естераз. Рівні раміприлу в плазмі крові у цих пацієнтів були підвищені. Максимальна концентрація раміприлату у цих пацієнтів, однак, не відрізняється від такої у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Амлодипін

Абсорбція, розподіл, зв'язування з білками плазми крові

Після перорального застосування в терапевтичних дозах амлодипін поступово абсорбується у плазму крові. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається впродовж 6–12 годин після застосування. Абсолютна біодоступність незміненої молекули становить приблизно 64–80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що зв'язування амлодипіну з білками плазми крові становить приблизно 97,5 %. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування амлодипіну.

Метаболізм і виведення

Амлодипін активно метаболізується (приблизно 90 %) у печінці до неактивних похідних. Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35–50

годин та відповідає дозуванню один раз на добу. Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % метаболітів виводиться із сечею, 10 % — у незміненому вигляді.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Існує дуже обмежена кількість клінічних даних щодо призначення амлодипіну пацієнтам з порушенням функції печінки. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижується, це призводить до подовження періоду напіввиведення та підвищення показника AUC приблизно на 40–60 %.

Застосування пацієнтам літнього віку

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну в плазмі подібний у пацієнтів літнього і молодшого віку. Кліренс амлодипіну зазвичай є дещо зниженим, що у пацієнтів літнього віку призводить до збільшення площі під кривою «концентрація/час» (AUC) та періоду напіввиведення препарату. Збільшення AUC і періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідали очікуваним для цієї вікової групи пацієнтів.

Гідрохлоротіазид

Абсорбція

Після пероральної дози гідрохлоротіазиду всмоктування відбувається швидко (T_{max} близько 2 годин). Збільшення середнього значення AUC є лінійним та пропорційним дозі в терапевтичному діапазоні.

Прийом їжі має незначний клінічний вплив на всмоктування гідрохлоротіазиду. Після перорального застосування абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 70 %.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю абсорбція гідрохлоротіазиду порушується.

Тривалий прийом препарату не змінює метаболізм гідрохлоротіазиду. Після 3-місячного лікування щоденною дозою 50 мг гідрохлоротіазиду всмоктування, виділення та екскреція подібні до тих, що спостерігаються під час нетривалого лікування.

Розподіл

Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах, досягаючи максимальної концентрації через 4 години після прийому всередину. Через 10 годин концентрація в еритроцитах приблизно втричі перевищує концентрацію в плазмі.

Повідомлялося про зв'язування з білками плазми крові (близько 40–70 %), а підтверджений об'єм розподілу становить 4–8 л/кг.

Період напіввиведення є різним у кожного пацієнта: він становить від 6 до 25 годин.

Метаболізм

Гідрохлоротіазид піддається незначному метаболізму в печінці; індукції або інгібування ізоензимів CYP450 не виявлено.

Виведення

Гідрохлоротіазид виводиться з плазми крові переважно у незміненому вигляді. Кінцевий період напіввиведення – 6–15 годин. Через 72 години із сечею виводиться від 60 до 80 % одноразової пероральної дози, 95 % – у незміненому вигляді та 4 % – у вигляді гідролізату 2-аміно-4-хлоро-М-бензендисульфонаміду (ABCS). До 24 % пероральної дози виводиться з калом, а незначна кількість – з жовчю. При нирковій та серцевій недостатності знижується нирковий кліренс гідрохлоротіазиду та збільшується період напіввиведення, що спостерігається і у пацієнтів літнього віку, з подальшим збільшенням максимальної концентрації в плазмі.

Серцево-судинна недостатність

Кліренс гідрохлоротіазиду може бути зниженим у хворих із застійною серцевою недостатністю.

Печінкова недостатність

Істотних змін у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду при цирозі печінки не відзначено.

Гідрохлоротіазид не можна призначати при печінковій комі та прекоматозному стані та слід застосовувати з обережністю хворим із прогресуючим захворюванням печінки.

Показання

Для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється одночасним застосуванням окремих препаратів раміприлу, амлодипіну та гідрохлоротіазиду у тих же дозах, що й у фіксованій комбінації.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до амлодипіну або інших дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, раміприлу або будь-яких інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту), гідрохлоротіазиду або інших тіазинових діуретиків, сульфаніламідів або будь-яких допоміжних речовин препарату.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний або раніше перенесений ангіоневротичний набряк при прийомі АПФ-інгібіторів або антагоністів рецепторів ангіотензину II).
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- II та III триместр вагітності.
- Період годування груддю.
- Екстракорпоральне лікування, яке призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями.
- Значний білатеральний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій єдиної функціонуючої нирки.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Гіпотензивний або гемодинамічно нестабільний стани.
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія або симптоматична гіперурикемія.
- Обструкція шляхів відтоку з лівого шлуночка (наприклад аортальний стеноз тяжкого ступеня).
- Комбінація з антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА) для пацієнтів з діабетичною нефропатією.
- Одночасне застосування з сакубітрілом/валсартаном. Не можна застосовувати Сумілар Н раніше ніж через 36 годин після застосування сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування препарату Сумілар Н з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок ($\text{ШКФ} < 60$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).
- Порушення функції печінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Офіційних досліджень взаємодії препарату Сумілар Н з іншими лікарськими засобами не проводилось. У цьому розділі наведено лише відому інформацію про взаємодію з іншими лікарськими засобами діючих речовин цього препарату.

Однак важливо враховувати, що препарат Сумілар Н може посилити гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів (наприклад діуретиків).

Таблиця 1

Одночасне застосування не рекомендується

Окремі компоненти лікарського засобу Сумілар Н	Препарати взаємодії	Наслідки взаємодії з іншими лікарськими засобами
Раміприл та гідрохлоротіазид	Солі літію	Інгібітори АПФ та тіазиди можуть зменшити екскрецію літію, що може призвести до збільшення токсичності літію. Тому не рекомендується застосовувати комбінацію раміприлу та гідрохлоротіазиду з літієм. Отже, при одночасному застосуванні необхідно ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові.

Раміприл	Мембрани з високою інтенсивністю потоку при діалізі або гемофільтрації	Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, зокрема діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад поліакрилонітрилових мембран) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, підвищують ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.
Раміприл	Сакубітрил/валсартан	Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування раміприлом необхідно починати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Застосування сакубітрилу/валсартану необхідно починати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози препарату Сумілар Н.

Амлодипін	Грейпфрути або грейпфрутовий сік	Не рекомендується одночасно застосовувати амлодипін та вживати грейпфрути або грейпфрутовий сік, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність амлодипіну може підвищуватися, що, у свою чергу, призводить до посилення гіпотензивної дії.
-----------	----------------------------------	---

Таблиця 2

Одночасне застосування, що вимагає вжиття запобіжних заходів

Окремі компоненти препарату Сумілар Н	Препарати взаємодії	Наслідки взаємодії з іншими лікарськими засобами
<i>Раміприл та гідрохлоротіазид</i> <i>Раміприл</i>	Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і ацетилсаліцилова кислота	Очікується зниження антигіпертензивного ефекту раміприлу та гідрохлоротіазиду. Також одночасне застосування препарату Сумілар Н та НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг функції нирок на початку лікування, а також відповідну гідратацію пацієнта.

	Калійзберігаючі діуретики, добавки калію або замінники солі, які містять калій, та інші діючі речовини, що можуть підвищувати рівень калію (включаючи триметоприм, такролімус)	Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують цей лікарський засіб, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, триамтерен або амілорид), добавки калію або замінники солі, які містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові.
		Необхідно також виявляти обережність при одночасному застосуванні раміприлу з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, так само, як амілорид. Тому не рекомендується поєднання раміприлу з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові.
	Циклоспорин	Гіперкаліємія може виникати при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином. Рекомендується контроль рівня калію в сироватці крові.

	Гепарин	Гіперкаліємія може виникати при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується контроль рівня калію в сироватці крові.
	Нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, гостра алкогольна інтоксикація, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин	Слід очікувати збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (інформацію про діуретики див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).
	Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), що можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу	Рекомендується контроль артеріального тиску. Гідрохлоротіазид може послаблювати ефект вазопресорних симпатоміметиків.
	Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть змінити картину крові	Підвищена імовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

	Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін	Інгібітори АПФ можуть знижувати резистентність до інсуліну. В окремих випадках таке зниження може призвести до гіпоглікемічних реакцій у хворих, яких одночасно лікують протидіабетичними засобами. Отже, рекомендований особливо ретельний контроль рівня цукру в крові в початковій фазі одночасного прийому препаратів.
	Інгібітори неприлізину (NEP) (такі як рацекадотрил), інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин	Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами NEP, такими як рацекадотрил, інгібіторами мішені рапаміцину у ссавців (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Слід з обережністю розпочинати терапію (див. розділ «Особливості застосування»).
Амлодипін	Інгібітори CYP3A4 (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем)	Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів CYP3A4 потужної чи помірної дії може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну. Клінічне значення цих ФК змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

	Індуктори CYP3A4 (наприклад рифампіцин, звіробій)	Концентрація амлодипіну в плазмі може змінюватися після одночасного застосування відомих індукторів CYP3A4. Тому слід проводити моніторинг артеріального тиску і корегувати дозу з урахуванням одночасного прийому цих лікарських засобів як впродовж, так і після супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад рифампіцину, звіробою).
	Дантролен (інфузії)	У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.
	Симвастатин	Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

	Циклоспорин	Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або іншим групам не проводилося, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалось мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та у разі необхідності знизити дозу циклоспорину.
	Такролімус	Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу при супутньому застосуванні амлодипіну, потрібен регулярний моніторинг рівня такролімусу в крові та, якщо необхідно, корекція дозування.

Гідрохлоротіазид	Лікарські засоби, які можуть спричинити гіпокаліємію	Гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку порушень серцевого ритму (зокрема піруетної тахікардії) та збільшує токсичність деяких лікарських засобів, таких як дигоксин. Препарати, які можуть спричинити гіпокаліємію, беруть участь у великій кількості взаємодій. До них належать калійнезберігаючі діуретики, як монотерапія або у складі комбінованої терапії, стимулюючі проносні засоби, глюкокортикоїди, тетракозактид та амфотерицин В (для внутрішньовенного застосування).
	Лікарські засоби, які можуть спричинити гіпонатріємію	Деякі препарати частіше підвищують ризик розвитку гіпонатріємії. До них належать діуретики, десмопресин, антидепресанти, що пригнічують зворотне захоплення серотоніну, карбамазепін та оксарбазепін. Комбінація цих препаратів збільшує ризик розвитку гіпонатріємії.
	Лікарські засоби, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію	Через ризик розвитку гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід призначати з обережністю, якщо він застосовується з лікарськими засобами, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует», зокрема з протиаритмічними засобами класу Ia та класу III та деякими антипсихотиками. Слід вилікувати гіпокаліємію перед введенням препарату та провести клінічний, електролітичний та електрокардіографічний моніторинг.

Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін	Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид може послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівень глюкози в крові.
Пероральні антикоагулянти	При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом антикоагулянтний ефект може послаблюватися.

Серцеві глікозиди, діючі речовини, які здатні збільшувати тривалість інтервалу QT, антиаритмічні засоби	При наявності порушень електролітного балансу (наприклад гіпокаліємії, гіпомагніємії) проаритмічні ефекти можуть посилюватися, а антиаритмічні ефекти – послаблюватися. Слід контролювати рівень калію в сироватці крові та проводити клінічний, електролітичний та електрокардіографічний моніторинг.
---	---

Калійзберігаючі діуретики (як монотерапія та у складі комбінованої терапії)	Раціональна комбінація, корисна для деяких пацієнтів, не виключає виникнення гіпокаліємії або, особливо при нирковій недостатності та діабеті, гіперкаліємії. Слід контролювати рівень калію в сироватці крові, зробити електрокардіограму, та у разі необхідності переглянути можливість лікування.
Солі кальцію і препарати, які збільшують рівень кальцію у плазмі крові	При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можна очікувати збільшення концентрації кальцію у сироватці крові, тому необхідно ретельно контролювати рівень кальцію у сироватці крові.

Лікарські засоби, що спричиняють ортостатичну гіпотензію	Антигіпертензивні засоби можуть спричинити ортостатичну гіпотензію. До них належать нітрати, інгібітори фосфодіестерази типу 5, альфа-адреноблокатори, а також засоби для лікування урологічних захворювань (альфузозин, доксазозин, празозин, силодозин, тамсулозин, теразозин), трициклічні антидепресанти та нейролептичні фенотіазини, агоністи
	дофаміну, леводопа, баклофен, аміфостин.
Карбамазепін	Можливий ризик розвитку гіпонатріємії внаслідок адитивного ефекту з гідрохлоротіазидом. Слід проводити клінічний та біологічний моніторинг.

Секвестранти
жовчних кислот
(хелатні смоли)
(наприклад
холестирамін)

Секвестранти
жовчних кислот
зв'язуються з
тіазидними
діуретиками у
кишечнику та
знижують їх
абсорбцію зі
шлунково-кишкового
тракту на 43–85 %.
Введення тіазиду
через 4 години після
секвестранту
жовчних кислот
знижувало абсорбцію
гідрохлоротіазиду на
30–35 %. Слід
вводити тіазид за 2–4
години до або через 6
годин після
секвестранту
жовчних кислот.
Дотримуйтесь
послідовності
введення.
Контролюйте АТ та,
якщо необхідно,
збільшуйте дозу
тіазиду.

Контрастні сполуки з йодом	У разі зневоднення, спричиненого діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах контрастних сполук з йодом. Слід провести регідрацію перед застосуванням сполук з йодом.
Циклоспорин	Існує ризик збільшення вмісту креатиніну в крові без зміни концентрації циркулюючого циклоспорину, навіть у разі відсутності дефіциту води та натрію. Також можливі ускладнення, такі як гіперурикемія та подагра.

Подвійне блокування РААС з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном

Дані клінічних досліджень свідчать про те, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи 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 (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням лише одного засобу,

що впливає на РААС.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її потрібно застосовувати лише під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та показників артеріального тиску. Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) або вілдагліптин. Можливе підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно отримують такі засоби, як інгібітори mTOR (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Розпочинати таку терапію слід з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори несприлизину. Повідомлялося про потенційне підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібітора НЕП (нейтральної ендопептидази), наприклад рацекадотрилу (див. розділ «Особливості застосування»).

Сакубітріл/валсартан. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Рекомендується контролювати артеріальний тиск, функцію нирок та електролітів у пацієнтів, які приймають раміприл та інші засоби, що впливають на РААС.

Щодо раміприлу.

Подвійне блокування ренін-ангіотензинової системи (РАС) ІАПФ (інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту), БРА (блокаторами рецепторів ангіотензину) або аліскіреном.

Протипоказано одночасне застосування ІАПФ, включаючи раміприл, або БРА з аліскіреном пацієнтам з тяжкою або помірною нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

Особливості щодо застосування

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювалися.

Особливі категорії пацієнтів

Вагітні жінки

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ, таких як раміприл, або антагоністів рецепторів ангіотензину II під час вагітності. Якщо продовження терапії інгібітором АПФ /антагоністами рецепторів ангіотензину II вважається необхідним, жінкам, які планують вагітність, необхідно перейти на альтернативний антигіпертензивний препарат, який має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо вагітність діагностовано, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти з особливим ризиком розвитку артеріальної гіпотензії

Пацієнти із гіперактивованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою мають ризик гострого вираженого зниження кров'яного тиску і погіршення ниркової функції через пригнічення АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик застосовують уперше або при першому підвищенні дози.

Слід очікувати значної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і проводити медичний нагляд, зокрема моніторинг кров'яного тиску, у разі наявності у пацієнта:

- тяжкої гіпертензії;
- декомпенсованої застійної серцевої недостатності;
- гемодинамічно значущого утруднення притоку та відтоку з лівого шлуночка (стенозу аортального або мітрального клапана);
- одностороннього стенозу ниркової артерії з другою функціонуючою ниркою;
- цирозу печінки та/або асцити;
- існуючого або потенційного зневоднення та/або вимивання солей (включаючи пацієнтів, що приймають діуретики);
- перенесеної серйозної операції або протягом проведення анестезії речовинами, що спричиняють артеріальну гіпотензію;
- транзиторної або стійкої серцевої недостатності;
- стану після інфаркту міокарда;
- ризику виникнення кардіальної або церебральної ішемії у випадку гострої гіпотензії;

- літнього віку.

Перед початком лікування рекомендовано скоригувати стани дегідратації, гіповолемії або надмірної втрати солей (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю можливість проведення подібних коригуючих заходів потрібно ретельно зважити стосовно ризику виникнення об'ємного перенавантаження).

Початкова стадія лікування потребує спеціального медичного нагляду.

Пацієнти з серцевою недостатністю

Пацієнтів з серцевою недостатністю слід лікувати з обережністю. В ході довгострокового плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (III та IV клас за класифікацією NYHA) зареєстрована частота набряку легенів була вищою в групі прийому амлодипіну, ніж у групі плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід з обережністю застосовувати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть збільшити ризик майбутніх серцево-судинних ускладнень та підвищити смертність.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Період напіввиведення амлодипіну подовжується, а значення AUC підвищуються у пацієнтів із порушеннями функції печінки. Тому лікування амлодипіном слід розпочинати з нижньої межі діапазону дозування і бути обережними як на початковому етапі лікування, так і під час проведення збільшення дози.

Тіазидні діуретики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни балансу рідини та електролітів можуть спричинити печінкову кому.

У пацієнтів з порушенням функції печінки максимальна добова доза раміприлу не повинна перевищувати 2,5 мг. Сумілар Н не слід застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки вміст раміприлу перевищує максимальну добову дозу (2,5 мг), дозволена до застосування при цьому захворюванні.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Функцію нирок слід оцінювати до та під час лікування препаратом Сумілар Н. Дозу слід коригувати, особливо у перші тижні лікування. Особливо пильний контроль необхідний за станом пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічними порушеннями функції нирок. При застосуванні препарату Сумілар Н пацієнтам з порушенням функції нирок

рекомендується періодичний моніторинг рівня електролітів у сироватці крові (включаючи рівень калію), рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові. Препарат Сумілар Н протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок, двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки. Цей лікарський засіб також не рекомендується застосовувати, якщо є лише одна функціонуюча нирка та у разі гіпокаліємії.

Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

Хірургічне втручання

Рекомендовано за можливості припинити лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, такими як раміприл, за добу до хірургічного втручання.

Підвищена чутливість / ангіоневротичний набряк

Ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, зокрема раміприл.

При виникненні ангіоневротичного набряку раміприл потрібно відмінити.

Одночасне застосування раміприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану слід починати через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу. Якщо лікування сакубітрилом/валсартаном припинено, терапію раміприлом не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами неперилізіну (NEP) (наприклад з рацекадотрилом), селективними інгібіторами mTOR (мішені рапаміцину у ссавців) (наприклад із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином може призвести до підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика з або без порушення дихання) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ, слід з обережністю розпочинати терапію рацекадотрилом, селективними інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином.

У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом раміприлу слід припинити та терміново вжити заходів невідкладної допомоги. Пацієнт повинен знаходитися під наглядом лікаря протягом щонайменше 12–24 годин і може бути виписаний

тільки після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації

Ймовірність і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшуються при застосуванні інгібіторів АПФ. Перед проведенням десенсибілізації потрібно розглянути питання щодо тимчасового припинення лікування раміприлом.

Контроль електролітної рівноваги

Рівень калію в сироватці крові. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, виникала гіперкаліємія.

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Цей ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів віком понад 70 років, пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом або пацієнтів з такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, та/або пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики та інші діючі речовини, що підвищують рівень калію у плазмі крові (триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, та особливо антагоністи альдостерону або антагоністи рецепторів ангіотензину), може виникнути гіперкаліємія. Якщо одночасне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію в сироватці крові. Калійзберігаючі діуретики та антагоністи рецепторів ангіотензину слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, та контролювати рівень калію в сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Лікування препаратом Сумілар Н слід починати лише після усунення існуючої гіпонатріємії та будь-якої супровідної гіпомагніємії. Тіазид та інші тіазидні

діуретики можуть призвести до появи гіпокаліємії або загострювати наявну гіпокаліємію. Тіазидні діуретики слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі станами, що включають втрату калію, наприклад, солевтратна нефропатія або преренальне (кардіогенне) порушення функції нирок.

Слід попередити ризик розвитку гіпокаліємії ($< 3,5$ ммоль/л) у певних категорій пацієнтів групи ризику, зокрема у пацієнтів літнього віку та/або пацієнтів, які погано харчуються, та/або пацієнтів, що приймають одночасно велику кількість лікарських засобів, хворих на цироз з набряком та асцитом, пацієнтів, які мають коронарне захворювання та серцеву недостатність.

При гіпокаліємії зростає кардіотоксичність препаратів наперстянки та ризик виникнення порушень серцевого ритму.

До групи ризику належать хворі з подовженим інтервалом QT, незалежно від того, чи це порушення є вродженим, чи ятрогенним. Гіпокаліємія, подібно до брадикардії, сприяє розвитку серйозних порушень серцевого ритму, особливо тріпотіння/мерехтіння шлуночків, потенційно летальних, особливо при наявності брадикардії.

Перед початком лікування тіазидними діуретиками необхідно усунути гіпокаліємію та гіпомагніємію.

Перше вимірювання концентрації калію в плазмі крові слід провести у перший тиждень лікування. Тому рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові. У всіх пацієнтів, які отримують тіазидні діуретики, слід контролювати електролітний баланс, особливо рівень калію у сироватці крові. При тривалому лікуванні слід контролювати рівень калію в сироватці крові на початку лікування та розглянути можливість контролю через 3–4 тижні, зважаючи на фактори ризику. Отже, рекомендується проводити регулярний контроль, особливо у пацієнтів групи ризику.

Рівень натрію у сироватці крові слід перевіряти перед початком лікування, а потім регулярно, через певні проміжки часу. Тіазидні діуретики можуть викликати або посилювати вже наявну гіпонатріємію. У пацієнтів зі значним зниженням рівня натрію у сироватці крові та/або зневодненням (наприклад у осіб, які отримували високі дози діуретиків) у рідкісних випадках після початку терапії гідрохлоротіазидом може виникнути симптоматична гіпотензія.

Зниження рівня натрію в плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому регулярний моніторинг є необхідним. Він має проводитися частіше у пацієнтів літнього віку, пацієнтів, які погано харчуються, та хворих з цирозом (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Лікування тiazидними діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, пов'язане з розвитком гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу або із загостренням наявної гіпонатріємії. Спостерігається гіпонатріємія, що супроводжується неврологічними симптомами (нудота, прогресуюча дезорієнтація, апатія). Лікування гідрохлоротіазидом слід починати лише після корекції наявної гіпонатріємії. У разі розвитку тяжкої або швидкої гіпонатріємії під час терапії лікарським засобом його прийом слід припинити до нормалізації натріємії.

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомангіємії. При застосуванні тiazидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призвести до гіперкальціємії. У всіх пацієнтів, які отримують тiazидні діуретики, необхідно проводити періодичний моніторинг рівня електролітів, особливо калію, натрію та магнію.

Гіперкальціємія

Гідрохлоротіазид стимулює реабсорбцію кальцію в нирках і може викликати гіперкальціємію. Це може впливати на результати аналізів функції паращитовидних залоз.

Немеланомний рак шкіри

Підвищення ризику виникнення немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) та плоскоклітинної карциноми (ПКК)] зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду було виявлено у двох фармакоепідеміологічних дослідженнях, що базувалися на даних Данського національного реєстру онкологічних захворювань. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлоротіазиду може бути механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід поінформувати про ризик розвитку НМРШ, про необхідність регулярно оглядати шкіру та негайно повідомляти лікаря про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі. Для зниження ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід поінформувати про можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла і УФ-опромінення, а в разі їх впливу – про необхідність адекватного захисту шкірних покривів. Необхідно в найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження шкірних покривів, включаючи гістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Пацієнтам, які раніше перенесли НМРШ, також може бути потрібний перегляд застосування гідрохлоротіазиду (див. також розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/агранулоцитоз

Про випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії повідомлялося рідко, також повідомлялося про пригнічення кісткового мозку.

Рекомендовано контролювати кількість лейкоцитів з метою виявлення можливої лейкопенії. Більш часто проводити моніторинг рекомендовано на початку лікування або у разі порушення функції нирок, наявності супутніх колагенових захворювань (наприклад червоного вовчака або склеродермії) або одночасного застосування інших лікарських засобів, що можуть спричинити зміни в картині крові.

Расові відмінності

Інгібітори АПФ з більш високою частотою спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, раміприл може бути менш ефективним для зменшення артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас, можливо, завдяки більш поширеному серед таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією стану, що характеризується низьким рівнем реніну.

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. У типових випадках він був охарактеризований як непродуктивний, стійкий і такий, що зникає після припинення лікування. Під час диференційної діагностики кашлю необхідно брати до уваги, що кашель може бути спричинений лікуванням інгібіторами АПФ.

Безпеку та ефективність застосування амлодипіну при гіпертензивному кризі не встановлено.

Фоточутливість

Про випадки реакцій фоточутливості повідомлялось при застосуванні тіазидних діуретиків (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому препарату, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів та штучного ультрафіолетового випромінювання.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид, який належить до сульфаніламідів, може обумовлювати ідіосинкратичні реакції, що призводять до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми.

Симптоматика характеризується гострим початком зниження гостроти зору або болю в очах і у типових випадках розвивається протягом періоду від кількох

годин до кількох тижнів від початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору. Первинні лікувальні заходи передбачають відміну гідрохлоротіазиду якомога швидше. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми належать застосування сульфаніламідів в анамнезі або алергія на пеніцилін.

Глікемія та ліпідемія

Терапія тіазидами може змінювати толерантність до глюкози та підвищує рівні холестерину та тригліцеридів. Діабетикам слід розглянути корекцію дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів.

Сечова кислота

Гідрохлоротіазид, як і інші діуретики, може призводити до підвищення концентрації сечової кислоти у сироватці крові через зниження її екскреції зі сечею і, відповідно, спричиняти появу або посилення існуючої гіперурикемії, яка може спровокувати напади подагри у схильних до неї пацієнтів.

Слід провести корекцію дози відповідно до рівня сечової кислоти у плазмі крові.

Антигіпертензивні комбінації

Доцільно зменшити дозу при застосуванні у поєднанні з іншими антигіпертензивними засобами, принаймні на початку лікування.

Антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або прямих інгібіторів реніну посилюється препаратами, які підвищують активність реніну плазми (діуретики).

З обережністю рекомендується застосовувати інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або прямі інгібітори реніну одночасно з гідрохлоротіазидом, особливо пацієнтам зі зневодненням та/або пацієнтам із гіповолемією.

Гостра респіраторна токсичність

Дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, в т. ч. гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), спостерігалися після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення роботи легенів і гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, комбінацію раміприл + амлодипін + гідрохлоротіазид слід відмінити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Професійні заняття спортом

Спортсмени повинні звертати особливу увагу на те, що Сумілар Н містить діючі речовини, які можуть викликати позитивну реакцію на допінг під час антидопінгового контролю.

Інше

Системний червоний вовчак: повідомлялось про випадки загострення або активації системного червоного вовчака при застосуванні тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид.

Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду частіше виникають у пацієнтів з алергією та астмою.

Сумілар Н містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто майже вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування препарату Сумілар Н вагітними жінками відсутні. Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Щодо раміприлу

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не були переконливими; однак не можна виключити незначне підвищення ризику. Якщо продовження терапії інгібітором АПФ вважається необхідним, пацієнтам, які планують вагітність, необхідно перейти на альтернативний антигіпертензивний препарат, який має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо вагітність діагностовано, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ/ антагоністів рецептора ангіотензину II протягом II та III триместрів викликає у людей фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Немовлята, матері яких приймали інгібітори АПФ у II триместрі вагітності, потребують проведення ультразвукового дослідження функції нирок та черепа. Немовлята, матері яких приймали інгібітори АПФ, потребують ретельного

спостереження щодо артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

Щодо амлодипіну

Безпека застосування амлодипіну жінкам у період вагітності не встановлена.

В дослідженнях на тваринах встановлено репродуктивну токсичність при застосуванні у високих дозах. Застосування в період вагітності рекомендується лише тоді, коли немає більш безпечної альтернативи, а ризик, пов'язаний із самим захворюванням, перевищує можливу шкоду від лікування для матері та плода.

Щодо гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид у разі тривалого застосування під час III триместру вагітності може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, зрідка у новонароджених спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія. Гідрохлоротіазид може призводити до зниження об'єму циркулюючої крові та маточно-плацентарного кровонаповнення.

Годування груддю

Застосування препарату Сумілар Н протипоказане під час годування груддю. Необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення/утримання від лікування препаратом Сумілар Н з урахуванням переваг годування груддю для дитини та користі від терапії для жінки.

Комбінація раміприлу та гідрохлоротіазиду протипоказана під час 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 їхнього впливу. Оскільки немає належних даних про 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 тіазидів жінками, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням продукування грудного 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 жінки.

Амлодипін виділяється у грудне молоко. Співвідношення дози, отриманої новонародженим від матері, у міжквартильному діапазоні оцінюють як 3–7 %, максимум 15 %. Дія амлодипіну на немовлят невідома.

Фертильність.

Щодо амлодипіну

Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїда у деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів. Клінічної інформації щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо.

Щодо гідрохлоротіазиду

Немає даних про вплив гідрохлоротіазиду на фертильність людини.

Дослідження на тваринах продемонстрували, що гідрохлоротіазид не впливає на фертильність або зачаття.

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 впливати на швидкість його реакції, що є ризикованим у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами).

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

Спосіб застосування та дози

Дози

Рекомендована добова доза становить одну капсулу.

Сумілар Н слід приймати один раз на день, в один і той же час доби, з їжею або без їжі, оскільки їжа не змінює біодоступність лікарського засобу. Фіксована комбінація не прийнятна для початкової терапії.

Симптоматична гіпотензія може виникнути у пацієнтів, які одночасно приймають раміприл, амлодипін та діуретики.

При необхідності коригування дози можна змінити дозу кожного окремого компонента та після встановлення відповідних доз можливий перехід на нову комбінацію фіксованих доз.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти, що приймають діуретики

Слід дотримуватись обережності пацієнтам, що приймають діуретики, з огляду на можливість зневоднення та/або вимивання солей. У них слід контролювати ниркову функцію і рівень калію в сироватці крові.

Печінкова недостатність

У такому дозуванні препарат не застосовують пацієнтам з порушенням функції печінки, оскільки кількість компонента раміприлу перевищує гранично допустиму максимальну дозу при цьому стані.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Для того, щоб встановити оптимальну початкову і підтримувальну дозу для пацієнтів із порушенням функції нирок, її слід коригувати індивідуально шляхом титрування доз окремо раміприлу, амлодипіну та гідрохлоротіазиду (детальна інформація наведена в інструкції для медичного застосування кожного компонента окремо).

Добова доза препарату Сумілар Н для пацієнтів із порушеннями функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну.

- Якщо кліренс креатиніну становить ≥ 60 мл/хв, максимальна добова доза Сумілару Н становить 10 мг/10 мг/25 мг.
- Якщо кліренс креатиніну становить від 30 до 60 мл/хв, максимальна добова доза Сумілару Н становить 5 мг/10 мг/25 мг.
- Препарат Сумілар Н протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²).
- Для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, максимальна добова доза становить 5 мг/10 мг/25 мг; лікарський засіб слід приймати через декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Під час лікування лікарським засобом Сумілар Н слід контролювати функцію нирок та вміст калію в сироватці крові. У разі погіршення функції нирок прийом Сумілару Н слід припинити та провести корекцію дози кожного компонента.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку необхідна надзвичайна обережність, включаючи частіший моніторинг артеріального тиску, особливо при прийомі максимальної дози препарату Сумілар Н, 10 мг/10 мг/25 мг, оскільки доступні лише обмежені клінічні дані щодо застосування цієї групи пацієнтів. При переході пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією, що відповідають критеріям участі (див. розділ «Показання»), на препарат Сумілар Н слід застосовувати найнижчу дозу раміприлу та амлодипіну.

Спосіб застосування

Капсули слід приймати один раз на добу, в один і той же час доби, з їжею або без їжі. Капсули не слід розжовувати або подрібнювати. Не рекомендується застосовувати разом з грейпфрутовим соком. Капсули слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад питною водою).

Діти

Сумілар Н протипоказано застосовувати дітям (віком до 18 років) у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

Передозування

Щодо раміприлу

Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати надмірне розширення периферичних судин (із вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, електролітний дисбаланс та ниркову недостатність. За пацієнтом потрібно встановити ретельний нагляд. Лікування повинно бути симптоматичним і підтримуючим. Підтримуючі заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, прийом абсорбентів) і заходи з відновлення гемодинамічної стабільності, зокрема застосування агоністів адренорецепторів альфа-1 або ангіотензину II (ангіотензинамід). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, незначною мірою видаляється із загального кровообігу шляхом гемодіалізу.

Щодо амлодипіну

Досвід навмисного передозування препаратом людини обмежений. Наявна інформація дає підстави вважати, що значне передозування призведе до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та, можливо, тривалої системної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком.

Щодо гідрохлоротіазиду

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

Передозування гідрохлоротіазиду пов'язане з виснаженням запасів електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та зневодненням внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими ознаками та симптомами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може призводити до виникнення м'язових спазмів та/або загострення серцевої аритмії, що пов'язано з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських засобів.

Лікування є симптоматичним та підтримуючим. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (введення адсорбентів). У разі розвитку гіпотензії слід вжити заходів з відновлення гемодинамічної стабільності та може бути потрібне введення альфа-1-адренергічних агоністів (наприклад, норадреналін, дофамін) або ангіотензину II (ангіотензинамід).

Вазоконстриктор може бути корисним для відновлення судинного тону та артеріального тиску за умови, що немає протипоказань до його застосування. Внутрішньовенний глюконат кальцію може бути корисним при поверненні ефекту блокади кальцієвих каналів.

Що стосується спроб виведення раміприлу або раміприлату, то дані про ефективність форсованого діурезу, зміни рН сечі, гемофільтрації та діалізу або обмежені, або відсутні. Якщо все ж таки передбачається провести діаліз або гемофільтрацію, слід зважати на небезпеку розвитку анафілактоїдних реакцій при застосуванні високопроточних мембран.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Застосування активованого вугілля здоровим добровольцям протягом 2 годин після введення 10 мг амлодипіну значно зменшило рівень його всмоктування.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками, ефект діалізу незначний. Видалення тіазидних діуретиків шляхом діалізу також є незначним.

Лікування полягає у відновленні водно-електролітного балансу, корекція гіпонатріємії повинна бути поступовою. Слід проводити активну підтримку діяльності серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функцій серця та дихання, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками, моніторинг об'єму циркулюючої рідини та сечовиділення.

Побічні ефекти

Щодо раміприлу

Найбільш частими побічними реакціями під час лікування раміприлом є гіперкаліємія, головний біль, запаморочення, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, непритомність, кашель (непродуктивний кашель), бронхіт, синусит, задишка, запалення шлунково-кишкового тракту, нетравлення шлунка, біль у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, шкірний висип, зокрема макулопапульозний, м'язові судоми, міалгія, біль у грудях, стомленість. Серйозні побічні реакції включають агранулоцитоз, панцитопенію, гемолітичну анемію, інфаркт міокарда, ангіоневротичний набряк, васкуліт, бронхоспазм, гострий панкреатит, печінкову недостатність, гостру ниркову недостатність, гепатит, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона і мультиформну еритему.

Щодо амлодипіну

Найбільш частими побічними реакціями під час лікування амлодипіном є сонливість, запаморочення, головний біль, прискорене серцебиття, припливи, біль у животі, нудота, набряки у ділянці щиколоток, набряки і стомленість. Серйозні побічні реакції включають лейкопенію, тромбоцитопенію, інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, шлуночкову тахікардію, васкуліт, гострий панкреатит, гепатит, ангіоневротичний набряк, мультиформну еритему, ексфоліативний дерматит і синдром Стівенса – Джонсона.

Щодо гідрохлоротіазиду

Діюча речовина гідрохлоротіазид може призвести до погіршення метаболізму глюкози, ліпідів і сечової кислоти та має оборотний вплив на рівень калію у плазмі крові.

Частота виникнення небажаних реакцій позначалася за такою умовною шкалою:

дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ та $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

Таблиця 3

Небажані реакції, що спостерігались під час лікування кожною діючою речовиною окремо

Частота	Раміприл	Амлодипін	Гідрохлоротіазид
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи			

Нечасті	Еозинофілія		
Поодинокі	Зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів		Тромбоцитопенія (іноді з пурпурою)
Рідкісні		Лейкопенія, тромбоцитопенія	Пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лейкопенія
Частота невідома	Недостаність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія		Апластична анемія
	Пригнічення функції кісткового мозку; нейтропенія, в тому числі агранулоцитоз, еозинофілія; гемоконцентрація у разі затримки рідини		
Порушення з боку імунної системи			
Поодинокі			Реакції підвищеної чутливості

Рідкісні		Алергічні реакції	
Частота невідома	Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл		
Порушення з боку ендокринної системи			
Частота невідома	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (НІСАГ)		
Порушення з боку метаболізму та харчування			
Дуже часті			Гіпокаліємія, гіперліпідемія
Часті	Підвищення рівня калію в крові		Гіперурикемія, гіпомагніємія, гіпонатріємія. Незадовільний контроль 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.

Нечасті	Анорексія, зміна смакових відчуттів		Зниження апетиту, зменшення рівня калію у плазмі, відчуття спраги внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Поодинокі	Підвищення рівня калію у плазмі внаслідок дії раміприлу		Гіперкальціємія, гіперглікемія, глікозурія, погіршення перебігу метаболічного діабету
Рідкісні		Гіперглікемія	Гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Частота невідома	Зниження рівня натрію в крові		

Порушення з боку психіки

Нечасті	Пригнічений настрій, занепокоєння, нервозність, неспокій, розлад сну, в тому числі сонливість	Зміни настрою (включаючи тривожність), безсоння, депресія	
Поодинокі	Сплутаність свідомості	Сплутаність свідомості	Порушення сну, депресія
Частота невідома	Порушення уваги		

Порушення з боку нервової системи

Часті	Головний біль, запаморочення	Головний біль, запаморочення, сонливість (особливо на початку лікування)	
Нечасті	Вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія, відчуття печіння	Тремор, дисгевзія, непритомність, гіпестезія, парестезія	
Поодинокі	Тремор, порушення рівноваги		Головний біль, запаморочення, парестезія
Рідкісні		Гіпертонус, периферична нейропатія	
Частота невідома	Церебральна ішемія, включаючи ішемічний інсульт та транзиторну ішемічну атаку, порушення психомоторних навичок, відчуття печіння, паросмія	Екстрапірамідні симптоми	
Порушення з боку органів зору			

Часті		Порушення зору (включаючи диплопію)	
Нечасті	Порушення зору, включаючи нечіткість зору		Порушення зору
Поодинокі	Кон'юнктивіт		
Частота невідома			Хоріоїдальний випіт, ксантопсія, зменшення слізovidілення внаслідок дії гідрохлоротіазиду; вторинна гостра закритокутова глаукома та/або гостра міопія внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Порушення з боку органів слуху та лабіринту			
Нечасті		Дзвін у вухах	
Поодинокі	Порушення слуху, дзвін у вухах		
Порушення з боку серця			
Часті		Посилене серцебиття	

Нечасті	Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія; аритмія, посилене серцебиття, периферичні набряки	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляцію передсердь)	
Поодинокі			Аритмії
Рідкісні		Інфаркт міокарда	
Невідомо	Ортостатична артеріальна гіпотензія		
Порушення з боку судин			
Часті	Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе	Припливи крові, особливо до обличчя та шиї	Ортостатична гіпотензія
Нечасті	Припливи крові, особливо до обличчя та шиї	Гіпотензія	Некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт)
Поодинокі	Стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт		

Рідкісні		Васкуліт	
Частота невідома	синдром Рейно		
	Тромбоз внаслідок значного зменшення об'єму циркулюючої крові, судинний стеноз, гіперперфузія		
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
Часті	Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка	Задишка	
Нечасті	Бронхоспазм, у тому числі загострення астми, закладеність носа	Кашель, риніт	
Рідкісні			Респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт та набряк легень), гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)
Частота невідома			Бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми; алергічний альвеоліт
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту			

Часті	Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання	Нудота, біль у шлунку, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи діарею та запор)	Нудота, блювання, діарея, спазм, втрата апетиту
Нечасті	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки виключно при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті	Блювання, сухість у роті	
Поодинокі	Глосит, афтозний стоматит		Дискомфорт у животі, запор

Рідкісні		Панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен	Панкреатит
Частота невідома	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози		сіалoadеніт
Порушення з боку гепатобіліарної системи			
Нечасті	Холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югованого білірубіну		Калькульозний холецистит

Поодинокі	Холестатична жовтяниця, ураження печінкових клітин		Внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця
Рідкісні		Жовтяниця, гепатит, підвищення рівня печінкових ферментів *	
Частота невідома	Гостра печінкова недостатність		
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини			
Часті	Висипання, зокрема макулопапульозні		Кропив'янка та інші форми висипання

Нечасті	Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яка може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз, висипання; зокрема макулопапульозне; свербіж; алопеція	Алопеція, пурпура, зміна кольору шкіри, гіпергідроз, свербіж, висипання, екзантема, кропив'янка
Поодинокі	Ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхолісис	Реакція фоточутливості

Рідкісні	Реакція фоточутливості	Ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, Тип реакції червоного вовчака, синдром реактивація червоного вовчака, Стівенс-екзотизуючий васкуліт та токсичний – епідермальний некроліз Джонсона, набряк Квінке, реакція фоточутливості	
Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, фоточутливість, алопеція	Токсичний епідермальний некроліз	Мультиформна еритема, оніхолісис, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду
Пухлини доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кісти та поліпи)			

Частота невідома			Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)**
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканин			
Часті	М'язові спазми, міалгія	Набряки гомілок, судоми м'язів	
Нечасті	Артралгія	Артралгія, міалгія, біль у спині	Судоми м'язів
Частота невідома			М'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду
<i>Порушення з боку нирок та сечовидільної системи</i>			

Нечасті	Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонові протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну у крові	Порушення сечовиділення, ніктурія, підвищення частоти сечовипускання	Глікозурія, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність, погіршення перебігу фонові протеїнурії
---------	---	--	---

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Часті			Імпотенція
Нечасті	Транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо	Імпотенція, гінекомастія	
Частота невідома	Гінекомастія		

Загальні порушення та стани у місці введення

Дуже часті		Набряк	
Часті	Біль у грудях, втомлюваність	Втомлюваність, астения	

Нечасті	Пірексія	Біль у грудях, біль, нездужання	Лихоманка
Поодинокі	Астенія		
Частота невідома			Слабкість
Розлади з боку ендокринної системи			
Частота невідома	Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону		
Дослідження			
Нечасті		Збільшення або зменшення маси тіла	
* У більшості випадків з холестазом.			

**** Немеланомний рак шкіри:** наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ (див. також розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції є важливим. Це дає змогу постійно відслідковувати співвідношення ризику і користі, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Спеціалістів охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

по 10 капсул твердих у блістері; по 3 блістери або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Лек Фармацевтична компанія д.д./Lek Pharmaceuticals d.d.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/Verovskova 57, Ljubljana 1526, Slovenia.