

## **Состав**

*действующие вещества:* рамиприл, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит рамиприла в пересчете на 100% сухое вещество 10 мг и гидрохлоротиазида в пересчете на 100% сухое вещество 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая силикатизированная; железа оксид красный (E172) железа оксид желтый (E172) красповидон; гипромеллоза; магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, с фаской с насечкой с одной стороны, светло-оранжевого цвета со слабым розовым оттенком. На поверхности допускаются вкрапления.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Код АТХ C09B A05.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

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

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

Гидрохлоротиазид. Гидрохлоротиазид - это тиазидный диуретик. Что касается тиазидных диуретиков, то механизм их антигипертензивного действия пока окончательно не выяснен. Они подавляют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах. Усиленная почечная экскреция этих ионов сопровождается увеличением мочеобразования (вследствие осмотического связывания воды). Выведение калия и магния также увеличивается, тогда как выведение мочевой кислоты уменьшается. Возможные механизмы гипотензивного действия гидрохлоротиазида заключаются в изменении натриевого баланса, уменьшении объема внеклеточной жидкости и плазмы крови, изменении сопротивления почечных сосудов или снижении реакций на норадреналин и ангиотензин II.

Рамиприл. Применение рамиприла приводит к значительному снижению периферического артериального сопротивления. Обычно значительные изменения почечного плазмотока или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не происходит. У пациентов с артериальной гипертензией применение рамиприла приводит к снижению артериального давления как в горизонтальном, так и в вертикальном положении, не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

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

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

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

Гидрохлоротиазид. Что касается гидрохлоротиазида, то начало диуретического эффекта наступает примерно через 2 часа и продолжается в течение 6-12 часов, а максимальный эффект достигается через 4 часа.

Антигипертензивный эффект наступает через 3-4 дня лечения и может продолжаться в течение 1 недели после завершения лечения.

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

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида. В процессе клинических исследований было установлено, что применение этой комбинации приводит к более значительному снижению артериального давления, чем применение каждой из действующих веществ отдельно. Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида уменьшает потерю калия, сопровождается диуретический эффект, вероятно, вследствие угнетения активности ренин-ангиотензин-(РААС). Комбинирование ингибитора АПФ с тиазидными диуретиками проявляет синергический эффект, а также уменьшает риск возникновения гипокалиемии, вызванной применением самого диуретика.

### Клиническая эффективность и безопасность

*Артериальная гипертензия легкой или средней степени тяжести.*

Эффективность рамиприла и гидрохлоротиазида была продемонстрирована в двух исследованиях, в которых принимали участие пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией легкой или средней степени тяжести. Целью первого исследования (534 пациента) был поиск оптимальной дозы путем сравнения рамиприла (в дозах от 2,5 мг до 10 мг) и гидрохлоротиазида (в дозах 12,5 мг или 25 мг), которые применяли отдельно и в комбинации. Исследуемые препараты применяли в течение 6 недель после 2-4-недельной начальной фазы, во время которой пациенты принимали плацебо. Эффективность оценивали по показателю снижения артериального давления в положении лежа на спине и в положении стоя за период от окончания начальной фазы с приемом плацебо до конечной точки исследования (последнее измерения для каждого пациента). Было подтверждено, что эффективной антигипертензивной дозой рамиприла есть 10 мг. Комбинированная терапия рамиприлом и гидрохлоротиазидом обеспечивала статистически значимо большее снижение артериального давления по сравнению с рамиприлом или гидрохлоротиазидом как монотерапии ( $p < 0,05$  для большинства сравнений) рамиприл в дозе 10 мг был более эффективным при применении в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг или 25 мг, чем в качестве монотерапии. В целом наибольшее среднее снижение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) достигалось при применении рамиприла в дозе 5 мг или 10 мг в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг или 25 мг.

Второе исследование (192 пациента) было вдвойне слепым, рандомизированное исследование в параллельных группах с 4-недельным начальным периодом, во время которого пациенты принимали плацебо, и следующими 12 неделями активного лечения. В первые 6 недель фазы активного лечения пациенты получали в качестве монотерапии или рамиприл в дозе 10 мг, гидрохлоротиазид в дозе 50 мг. Эффективность определяли путем измерения САД и ДАД в положении лежа на спине и в положении стоя. Эффективность лечения

определяли по уровню ГАО в положении лежа на спине и в положении стоя  $\leq 90$  мм рт. ст. на конец первой фазы монотерапии. Во время второй фазы активного лечения пациенты, у которых не наблюдался эффект после применения лекарственного средства на конец 6-недельной фазы монотерапии, получали нефиксированную комбинацию рамиприла в дозе 10 мг и гидрохлоротиазида в дозе 50 мг. К концу первой 6-недельной фазы монотерапии среднее снижение САД в положении лежа на спине составляло 15,5 мм рт. ст. в группе применения гидрохлоротиазида в дозе 50 мг и 11,1 мм рт. ст. в группе применения рамиприла в дозе 10 мг соответствующие значения САД в положении стоя составляли 14,5 и 8,4 мм рт. ст. Среднее снижение ДАД в положении лежа на спине составляло 10,7 мм рт. ст. в группе применения гидрохлоротиазида в дозе 50 мг и 9,0 мм рт. ст. в группе применения рамиприла в дозе 10 мг соответствующие значения ГАО в положении стоя составляли 11,3 и 7,9 мм рт. ст. Уровень ответа через 6 недель лечения составлял 52,1% в группе применения гидрохлоротиазида в дозе 50 мг и 37,7% в группе применения рамиприла в дозе 10 мг (точный критерий Фишера,  $p = 0,061$ ). Из 49 пациентов, у которых не наблюдался эффект лечения на конец 6-недельной фазы монотерапии рамиприлом в дозе 10 мг, у 21 пациента (42,9%) эффект лечения наблюдался после добавления к этой дозы рамиприла 50 мг гидрохлоротиазида. Подобным образом, из 35 пациентов, не ответивших на лечение на конец 6-недельной фазы монотерапии гидрохлоротиазидом в дозе 50 мг, 13 (37,1%) ответили на лечение после добавления к этой дозы гидрохлоротиазида 10 мг рамиприла.

*Исследование HOPE.* Кроме антигипертензивного эффекта, рамиприл в дозе 10 мг оказывает благоприятный защитный эффект для сердечно-сосудистой системы и почек, не зависит от снижения артериального давления.

Было проведено плацебо-контролируемое исследование профилактических свойств препарата (исследования HOPE), в котором рамиприл добавлялся к стандартной терапии более чем в 9200 пациентов. В это исследование были включены пациенты с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в результате или атеротромботического сердечно-сосудистого заболевания (наличия в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта или заболевания периферических сосудов), или сахарного диабета, которые имеют по крайней мере один дополнительный фактор риска (документально подтвержденная микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности или курения).

Исследование показало, что рамиприл статистически значимое снижает частоту инфаркта миокарда и летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых

заболеваний и инсульта (события комбинированной первичной конечной точки), как при монотерапии, так и в комбинациях.

Таблица 1. Исследование HOPE: основные результаты

| <b>Показатели</b>                                                   | <b>Рамиприл,%<br/>(N=4645)</b> | <b>Плацебо,%<br/>(N=4652)</b> | <b>Относительный<br/>риск (95 %<br/>доверительный<br/>интервал(ДИ))</b> | <b>значение p</b>               |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <i>События<br/>комбинированной<br/>первичной конечной<br/>точки</i> | 14,1                           | 17,8                          | 0,78 (0,70-0,86)                                                        | < 0,001                         |
| Инфаркт миокарда                                                    | 9,9                            | 12,3                          | 0,80 (0,70-0,90)                                                        | < 0,001                         |
| Смерть в результате<br>сердечно-сосудистых<br>причин                | 6,1                            | 8,1                           | 0,74 (0,64-0,87)                                                        | < 0,001                         |
| Инсульт                                                             | 3,4                            | 4,9                           | 0,68 (0,56-0,84)                                                        | < 0,001                         |
| <i>Вторичные<br/>конечные точки</i>                                 |                                |                               |                                                                         |                                 |
| Смерть по любой<br>причине                                          | 10,4                           | 12,2                          | 0,84 (0,75-0,95)                                                        | 0,005                           |
| Потребность в<br>реваскуляризации                                   | 16,0                           | 18,3                          | 0,85 (0,77-0,94)                                                        | 0,002                           |
| Госпитализация по<br>поводу нестабильной<br>стенокардии             | 12,1                           | 12,3                          | 0,98 (0,87-1,10)                                                        | статистически<br>незначительное |
| Госпитализация по<br>поводу сердечной<br>недостаточности            | 3,2                            | 3,5                           | 0,88 (0,70-1,10)                                                        | 0,25                            |
| Осложнения<br>сахарного диабета                                     | 6,4                            | 7,6                           | 0,84 (0,72-0,98)                                                        | 0,03                            |

Двойная блокада РААС. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [ONTARGET (исследование влияния тельмизартана качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом на общую конечную точку) и VA NEPHRON-D (исследования диабетической нефропатии у доноров)] изучалось применение комбинации ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или с сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D приняли участие пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

В процессе этих исследований не зафиксировано значимых преимуществ комбинированной терапии по почечных и/или сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов, в то время как при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Несмотря на подобные фармакодинамические характеристики этих препаратов, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

В связи с этим ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE (изучение влияния алискиреном на состояние пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) оценивали преимущества добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или обеими патологиями. Это исследование было завершено досрочно из-за повышения риска нежелательных клинических последствий. В группе приема алискиреном сравнению с группой приема плацебо была зафиксирована количественно большая частота летальных случаев из-за сердечно-сосудистые причины и инсульт, а также повышение частоты серьезных побочных реакций (гиперкалиемии, артериальной гипотензии и дисфункции почек).

Немеланомного рак кожи (НМРШ). На основании данных эпидемиологических исследований было выявлено взаимосвязи между совокупной дозой гидрохлоротиазида и развитием НМРШ. Одно исследование включало 71533 пациентов с базальноклеточной карциномой (БКК) и 8629 пациентов с плоскоклеточным карциномой (ПКК), которым соответствовали 1430833 и 172462 пациенты в контрольной группе соответственно. При высоком уровне применения гидрохлоротиазида (совокупная доза  $\geq 50000$  мг) выявлено скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68- 4,31) для ПКК. Как для БКК, так и для ПКК наблюдался четкая взаимосвязь между совокупной дозой и эффектом. Другое исследование показало наличие возможной взаимосвязи между раком губы (ПКК) и

применением гидрохлоротиазида: было выявлено 633 пациентов с раком губы на 63067 пациентов в контрольной группе (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Зависимость эффекта от общей дозы была продемонстрирована с помощью скорректированного ВШ, которое составило 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6). ВШ увеличивалось до 3,9 (3,0-4,9) при применении высокой общей дозы гидрохлоротиазида (~ 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении высокой общей дозы препарата (~ 100 000 мг ) (см. также раздел «Особенности применения»).

## **Фармакокинетика**

### Рамиприл

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

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

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

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

Вывод. Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови многофазным. Из-за мощного насыщающих связывания с АПФ и медленную диссоциации по связи с ферментом рамиприлат обладает пролонгированной терминальной фазой вывода при очень низких концентрациях в плазме крови. Эффективный период полувыведения рамиприла после приема повторных доз 5-10 мг рамиприла 1 раз в сутки составляет 13-17 часов и дольше при применении низких доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность фермента к связыванию с Рамиприлат является насыщающей. После приема однократной дозы рамиприла ни рамиприл, ни его метаболит не проявлялись в грудном молоке.

Однако неизвестно, какой эффект имеет прием повторных доз.

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

Пациенты с нарушениями функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушениями функции печени преобразования рамиприла в рамиприлат происходит медленнее из-за снижения активности печеночных эстераз. У таких пациентов наблюдается увеличение уровня рамиприла в плазме крови. Однако максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови этих пациентов не отличалась от таковой у лиц с нормальной функцией печени.

### Гидрохлоротиазид

Всасывания. После приема из желудочно-кишечного тракта всасывается 70% гидрохлоротиазида. Максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается в течение 1,5-5 часов.

Распределение. Для гидрохлоротиазида связывания с белками плазмы крови составляет приблизительно 40%.

Метаболизм. Гидрохлоротиазид метаболизируется в печени в очень незначительных количествах.

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

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

Пациенты с нарушениями функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с циррозом печени фармакокинетика гидрохлоротиазида не претерпит существенных изменений.

Не проводилось никаких исследований фармакокинетики гидрохлоротиазида у пациентов с сердечной недостаточностью.

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

Доклинические данные по безопасности. У крыс и мышей применения комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида в дозе до 10000 мг/кг массы тела не приводило к возникновению острых токсических явлений. Исследования с введением повторных доз крысам и обезьянам продемонстрировали лишь возникновения нарушений электролитного баланса. Исследования мутагенности и канцерогенности этой комбинации не проводились, поскольку исследования отдельных компонентов не обнаружили никаких рисков. Исследования репродуктивной токсичности показали, что комбинация несколько более токсичным, чем любая из действующих веществ, взятая отдельно, однако ни одно из исследований не показало тератогенных эффектов этой комбинации.

## **Показания**

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

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприлу или другим ингибиторам АПФ, гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, сульфаниламидам или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- Артериальная гипотензия или гемодинамически нестабильные состояния.
- Одновременное применение с сакубитрилом/вальсартаном (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).
- Одновременное применение ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, поскольку такое применение может привести к анафилактических реакций тяжелой степени. Такие экстракорпоральных методов лечения включают диализ или гемофильтрации с использованием

определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз почечной артерии при наличии единственной почки.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин) у пациентов, которым не проводится гемодиализ.
- Клинически значимые нарушения электролитного баланса, течение которых может ухудшаться во время лечения (см. раздел «Особенности применения»).
- Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптоматическая гиперурикемия (подагра).
- Анурия.
- Тяжелое нарушение функции печени, печеночная энцефалопатия.
- Беременность и планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной дисфункцией (СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы «Фармакологические» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Одновременное применение с препаратами антагонистов рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Клинические исследования показали, что двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с повышенной частотой возникновения побочных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (в том числе развитие острой почечной недостаточности), по сравнению с применением только одного лекарственного средства, влияет на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Противопоказаны комбинации

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск возникновения ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Лечение рамиприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана. Применение сакубитрилу/валсартана нужно начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Рамизес Ком.

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

#### Комбинации, требующие особой осторожности

*Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм и комбинацию фиксированных доз со сульфаметоксазол, такролимус, циклоспорин). Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому нужно тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.*

*Антигипертензивные лекарственные средства (например, диуретики) и другие действующие вещества, которые могут снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь в больших дозах, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Возможно увеличение риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы» по диуретиков).*

*Вазопрессорные симпатомиметики и другие действующие вещества (например, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла. Рекомендуется регулярно контролировать артериальное давление. Кроме того, гидрохлоротиазид может ослаблять эффект симпатомиметиков-вазопрессоров.*

*Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменить картину крови.*

Повышенная вероятность возникновения гематологических реакций (см. Раздел «Особенности применения»).

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

*Противодиабетические средства, включая инсулин.* Могут возникнуть гипогликемические реакции. Гидрохлоротиазид способен ослаблять действие противодиабетических препаратов. Поэтому в начале одновременного применения этих препаратов необходимо особенно тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

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

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

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

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

*Лекарственные средства, на эффект которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови.* Рекомендуется периодический контроль уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлоротиазид применяют одновременно с препаратами, на эффект которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и

антиаритмические лекарственные средства) и со следующими препаратами, вызывающими полиморфное тахикардию пируэт типа (желудочковой тахикардии) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия является фактором, вызывает развитие пируэтной тахикардии:

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

*Метилдопа.* Возможен гемолиз.

*Холестирамин или другие ионообменные смолы, которые применяют внутрь.* Нарушение абсорбции гидрохлоротиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать не менее чем за 1 час до или через 4-6 часа после применения этих препаратов.

*Курареподобные миорелаксанты.* Возможно усиление и увеличение продолжительности действия миорелаксантов.

*Соли кальция и препараты, увеличивающие уровень кальция в плазме крови.* При одновременном применении с гидрохлоротиазидом возможно увеличение концентрации кальция в плазме крови, поэтому необходимо тщательно контролировать уровень кальция в плазме крови.

*Карбамазепин.* Существует риск возникновения гипонатриемии вследствие усиления эффекта гидрохлоротиазида.

*Контрастные вещества, содержащие йод.* В случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно в случае введения значительных доз контрастного вещества, содержащего йод.

*Пенициллин.* Экскреция гидрохлоротиазида происходит в дистальных канальцах нефрона, из-за чего экскреция пенициллина снижается.

*Хинин.* Гидрохлоротиазид уменьшает выведение хинина.

*Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) или вилдаглиптин.* Наблюдалось повышение частоты развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно принимали ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Следует соблюдать осторожность в начале такой терапии (см. Раздел «Особенности применения»).

*Гепарин.* Возможно повышение сывороточных концентраций калия.

*Ингибиторы неприлизина.* Сообщалось об увеличении риска развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора неприлизину, например рацекадотрилу (см. Раздел «Особенности применения»).

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

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

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

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

*Соль.* Возможно ослабление антигипертензивного эффекта препарата при увеличении потребления соли.

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

*Амантадин.* Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, увеличивают риск побочных реакций, амантадина.

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

*Антиподагрические средства (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).* Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов

возможно повышение частоты реакций повышенной чувствительности к аллопуринола.

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

*Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов*

Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. Раздел «Особенности применения»).

*Специфическая гипосенсибилизация.* Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и по другим аллергенам.

## **Особенности применения**

### Особые группы пациентов

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

*Двойная блокада РААС.* Существуют доказательные данные в пользу того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в том числе развитие острой почечной недостаточности). В связи с этим двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Фармакологические» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, она должна применяться только под наблюдением специалиста и при частого и тщательного контроля функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

Пациенты, у которых существует высокий риск возникновения артериальной гипотензии

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

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- с гемодинамически значимой обструкцией путей притока или оттока крови из левого желудочка (например, со стенозом аортального или митрального клапана);
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки
- с существующей или возможной нехваткой жидкости или электролитов (включая пациентов, получающих диуретики);
- с циррозом печени и/или асцитом;
- которым выполняют большие хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, которые могут вызвать артериальную гипотонию.

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

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом Рамизес Ком может быть либо усиленной или уменьшенной. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени, который сопровождается отеками и/или асцитом, активность ренин-ангиотензиновой системы может быть существенно

повышенной, поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

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

*Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии.* В начальной фазе лечения пациент требует тщательного медицинского наблюдения.

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

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

Пациенты с заболеваниями печени. У пациентов с заболеваниями печени нарушения электролитного баланса, возникающих вследствие лечения диуретиками гидрохлоротиазид, могут привести к развитию печеночной энцефалопатии.

При печеночных расстройствах и в случае прогрессирующих заболеваний печени тиазиды следует применять с осторожностью, поскольку эти препараты могут вызвать внутрипеченочный холестаз, а даже минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

Контроль функции почек. Функцию почек необходимо контролировать до и во время проведения лечения и соответствующим образом корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Пациенты с нарушениями функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы») требуют особенно тщательного контроля. Существует риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки, с поражением почечных сосудов, в том числе у пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии.

Пациенты с нарушениями функции почек. У пациентов с заболеваниями почек тиазиды могут спровоцировать появление уремии. У пациентов с нарушениями функции почек могут возникать кумулятивные эффекты действующих веществ. Если прогрессирования почечной дисфункции становится очевидным, на что

указывает увеличение количества остаточного азота, то следует тщательно взвесить вопрос продолжения лечения. Нужно учесть возможность прекращения лечения диуретиком (см. Разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Нарушение электролитного баланса. Как и у всех пациентов, получающих лечение диуретиками, необходимо регулярно через соответствующие промежутки времени измерять уровень электролитов в плазме крови. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут вызвать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемии, гипонатриемии и гипохлоремический алкалоз).

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

Может возникнуть диллюция гипонатриемия. У пациентов с низким уровнем натрия сначала могут отсутствовать какие-либо симптомы, поэтому очень важно регулярное определение количества натрия. У пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени такие анализы следует проводить значительно чаще.

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

Контроль содержания электролитов: гиперкалиемия. У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, такие как Рамизес Ком, возникала гиперкалиемия. В группу риска развития гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, лица пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом или те, кто принимает соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови пациенты с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация или метаболический ацидоз. Если показано одновременное применение указанных выше препаратов, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Контроль содержания электролитов: гипонатриемия. В отдельных пациентов, получавших рамиприл, наблюдалось развитие синдрома неадекватной секреции АДГ (СНСАГ) с последующим возникновением гипонатриемии. Рекомендуется регулярно проверять уровень натрия в сыворотке крови у больных пожилого возраста и у других пациентов с риском развития гипонатриемии.

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

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

Ангионевротический отек. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. Раздел «Побочные реакции»). Этот риск может быть выше у пациентов, которые одновременно принимают лекарственные средства, способные вызвать ангионевротический отек, такие как ингибиторы mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус), ингибиторы ДПП-4 (дипептидилпептидазы-4) (вилдаглиптин и, возможно, саксаглиптин или линаглиптин) или ингибиторы неприлизину, такие как рацекадотрил. Комбинированное лечение рамиприлом и сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за риска возникновения ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае возникновения ангионевротического отека лечения Рамизес Ком следует немедленно прекратить и начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение по крайней мере 12-24 часов и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, такие как Рамизес Ком, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой/рвотой или без них). После прекращения приема ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека кишечника исчезали.

Анафилактические реакции при гипосенсибилизации. При применении ингибиторов АПФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и

анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Перед проведением гипосенсибилизации временно прекратить прием препарата Рамизес Ком.

Нейтропения/агранулоцитоз. Случаи нейтропении/агранулоцитоза наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желателен проводить в начале лечения и при нарушении функции почек, а также у пациентов с сопутствующим коллагенозом (например, с системной красной волчанкой или склеродермией) и у тех, кто одновременно принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови ( см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Хориоидальной выпот, острая близорукость и вторичная глаукома.

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратический реакцию, вызывает хориоидальной выпот с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией и острую закрытоугольную глаукомой. Симптоматика характеризуется острым началом снижения остроты зрения или боли в глазах и в типичных случаях развивается в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Нелеченная острая глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичные лечебные мероприятия предусматривают отмену гидрохлоротиазида как можно скорее. Если внутриглазное давление остается после этого неконтролируемым, необходимо немедленное медикаментозное или хирургическое вмешательство. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы относятся применение сульфаниламидов в анамнезе или аллергия на пенициллин.

Этнические различия. Ингибиторы АПФ значительно чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выраженной у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у чернокожих пациентов с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

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

Метаболические и эндокринные эффекты. Лечение тиазидами может повлечь нарушение толерантности к глюкозе. В некоторых случаях пациентам с

сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина и пероральных противодиабетических средств. При лечении тиазидами латентная форма сахарного диабета может перерасти в манифестную.

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

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

*Немеланомного рак кожи (НМРШ).* В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Национального реестра онкологических заболеваний Дании, было обнаружено повышенный риск развития НМРШ (БКК и ПКК) при увеличении общей дозы гидрохлортиазида. Возможно механизмом развития НМРШ может быть фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида.

Пациентам, принимающим гидрохлортиазид, следует сообщить о риске развития НМРШ и посоветовать регулярно проверять состояние кожных покровов на наличие новообразований, а также немедленно сообщать врачу о появлении любых подозрительных образований на коже. С целью уменьшения риска развития рака кожи пациентов следует проинформировать о возможных мерах, такие как ограничение влияния солнечных и ультрафиолетовых лучей и обеспечения надлежащей защиты кожи в случае такого влияния. Необходимо как можно быстрее провести исследования подозрительных образований на коже, в том числе выполнить биопсию с гистологическим исследованием материала. Пациентам с НМРШ в анамнезе также может быть необходимо пересмотреть целесообразность применения гидрохлортиазида (см. Также раздел «Побочные реакции»).

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

Это лекарственное средство содержит лактозу, поэтому в случае установления непереносимости некоторых сахаров необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводилось. Некоторые побочные реакции (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции, является рискованным в тех ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Это особенно касается начала лечения или перехода на применение других препаратов. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять транспортным средством или работать с механизмами в течение нескольких часов.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

### *Период кормления грудью*

Препарат Рамизес Ком противопоказано применять в период кормления грудью. Количество рамиприла и гидрохлоротиазида, проникающего в грудное молоко, таково, что при применении терапевтических доз рамиприла и гидрохлоротиазида младенец, который находится на грудном вскармливании, может понести их влияния. Поскольку нет надлежащих данных по применению рамиприла во время кормления грудью, желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых в период кормления грудью является более безопасным, особенно при грудном кормлении новорожденных или недоношенных младенцев. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Применение тиазиду кормления грудью, сопровождалось уменьшением или даже полным прекращением выработки молока. Может возникать повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Поскольку их сочетание действующих веществ может приводить к тяжелым побочным реакциям у младенцев, находящихся на

грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении или грудного кормления или лечения, в зависимости от важности этой терапии для женщины.

## **Способ применения и дозы**

Для перорального применения. Для достижения передозировке применяют таблетки с соответствующим содержанием действующих веществ.

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

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

*Взрослые.* Дозу корректировать индивидуально, в зависимости от особенностей пациента (см. Раздел «Особенности применения») и уровня артериального давления. Применение фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида обычно рекомендуется только после титрования доз каждого из ее отдельных компонентов.

Начинают лечение с низкой возможной дозы. В случае необходимости дозу можно постепенно увеличивать до достижения целевого показателя артериального давления. Максимальная суточная доза составляет 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

### Особые группы пациентов

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

Если отменить диуретик невозможно, рекомендуется начинать лечение с низкой возможной дозы рамиприла (1,25 мг) в виде нефиксированной комбинации. В дальнейшем рекомендуется перейти на начальную суточную дозу, которая не превышает 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлоротиазида \*.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* Из-за наличия гидрохлоротиазидного компонента препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин) (см. Раздел «Противопоказания»). Пациентам с нарушениями функции почек могут быть показаны низкие дозы препарата. Пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин следует лечить только с применением низкой дозы фиксированной

комбинации рамиприла/гидрохлоротиазида после монотерапии рамиприлом. Максимальная суточная доза \* составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида, поэтому лекарственное средство Рамизес Ком 10 мг/12,5 мг запрещено применять пациентам с нарушениями функции почек средней степени тяжести.

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени лечение следует начинать исключительно под тщательным контролем. Максимальная суточная доза \* в таких случаях составляет 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Поэтому высокие дозы, в том числе лекарственное средство Рамизес Ком 10 мг/12,5 мг, запрещено применять пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Препарат противопоказан в случае тяжелого нарушения функции печени (см. Раздел «Противопоказания»).

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

\* Для достижения необходимой дозировки следует применять комбинацию препаратов в соответствующей дозировке.

## **Дети**

Препарат не рекомендуется применять детям, поскольку недостаточно данных о его эффективности и безопасности для таких пациентов.

## **Передозировка**

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

Передозировка гидрохлоротиазида может привести к острой задержки мочи у пациентов, склонных к этому (например, с гиперплазией предстательной железы), тахикардии, слабости, головокружения, спазмов мышц, полиурии, олигурии, анурии, гипокалиемии, гипонатриемии, гипохлоремии, алкалоза, повышение уровня азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента.

Лечение симптоматическое и поддерживающее. Лечебными мероприятиями являются первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе восстановление объема потерянной жидкости и солей, введение агонистов альфа-1-адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамиду). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится путем гемодиализа.

## Побочные реакции

Профиль безопасности препарата рамиприл + гидрохлоротиазид содержит данные о побочных реакциях, которые возникают вследствие артериальной гипотензии и/или уменьшения объема циркулирующей крови вследствие увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызвать постоянный кашель, тогда как действующее вещество гидрохлоротиазид может нарушать метаболизм глюкозы, жиров и мочевой кислоты. Оба вещества оказывают необратимое воздействие на уровень калия в плазме крови. К тяжелым побочным реакциям относятся ангионевротический отек или анафилактоидные реакции, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения/агранулоцитоз.

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

|                        | Часто | Нечасто                                                                                                          | Очень редко | н                                                                     |
|------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Сердечные расстройства |       | Ишемия миокарда, включая стенокардию; тахикардия аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки |             | Инфаркт миокарда, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия |

|                                          |                               |                                                                                                                                                          |                      |                                                                                                                                        |
|------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны крови и лимфатической системы |                               | Уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, гемолитическая анемия, снижение количества тромбоцитов | Апластическая анемия | Угнетение костного мозга, нейтропения, снижение числа агранулоцитарная панцитопения, эозинophilia, гемоклинические случаи жидкой крови |
| Со стороны нервной системы               | Головная боль, головокружение | Вертиго, парестезии, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения, дисгевзия, агевзия                                                                   |                      | Церебральная ишемия, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нарушение психических функций                                |
| Со стороны органов зрения                |                               | Нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит                                                                                                |                      | Ксантома, уменьшение слезоотделения, результирующая гидрофтальм, вторичная глаукома, острая результирующая гидрофтальм, хориоидит      |
| Со стороны органов слуха и лабиринта     |                               | Звон в ушах                                                                                                                                              |                      | Нарушение слуха                                                                                                                        |

|                                                           |                                             |                                                                                                                                                                                                |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства | Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит | Синусит, одышка, заложенность носа                                                                                                                                                             |                                                                                | Бронхит, одышка, кашель, снижение числа эритроцитов в анализе крови, бронхоэктатическая болезнь, аллергический бронхит, альвеолит, респираторная дистрофия легких, число лейкоцитов в анализе крови, некардиальный отек легких, вследствие гидропневмоторакса |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                     |                                             | Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, неприятные ощущения в животе, диспепсия, гастрит, тошнота, запор, гингивит вследствие действия гидрохлоротиазида | Рвота, стоматит, глоссит, диарея, боль в верхней части живота, сухость во рту. | Панкреатит, редкие случаи сообщения с легкими, летальность после приема препаратов, ингибиторов протонной помпы, ферментоподготовка, железистая ангиома, отек тканей кишечника, сиалоэктазия вследствие гидропневмоторакса                                    |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей                    |                                             | Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение мочеобразования; повышение уровня мочевины в крови и креатинина                                                   |                                                                                | Ухудшение почечной функции, фонический протезирование, интерстициальная нефрит, действие гидрохлоротиазида                                                                                                                                                    |

|                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны кожи и подкожных тканей                              |  | Ангионевротический отек в очень исключительных случаях - нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход; псориаатический дерматит гипергидроз; высыпания, в частности макулопапулезные; зуд алопеция |  | Токсическая эпидермальная некролиз Стивенс-Джонсона мультиформная эритема обострение псориаза эксфолиативный дерматит фотосенсибилизация онхохолециоз пемфиг лихен планус или эритематоз крапивница системная волчанка действия гидрокортизона |
| Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани |  | Миалгия                                                                                                                                                                                                                                                                  |  | Артриты мышц миозиты миопатии сквома тетаг судороги действия гидрокортизона                                                                                                                                                                    |
| Со стороны эндокринной системы                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | Синдром гиперсекреции                                                                                                                                                                                                                          |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                 |                                                                     |                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Метаболические и алиментарные расстройства | Неудовлетворительный контроль сахарного диабета, уменьшение толерантности к глюкозе, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня мочевой кислоты, обострение подагры, повышение уровня холестерина и/или триглицеридов в результате действия гидрохлоротиазиды | Анорексия, снижение аппетита, снижение уровня калия в плазме крови, жажда вследствие действия гидрохлоротиазида | Повышение уровня калия в плазме крови вследствие действия рамиприла | Снижение уровня натрия в крови, метаболический ацидоз, гипонатриемия, гипотония, гиперкалиемия, дегидратация, гипоксия, алкалоз, индуцированная печенью энцефалопатия, печеночная недостаточность, результаты гидро- |
| Сосудистые расстройства                    |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопе, приливы                                           |                                                                     | Тромбоз, значительное уменьшение циркуляции крови, стенокардия, гипертонический синдром, васкулит, некроз ангины                                                                                                     |
| Нарушение общего состояния                 | Повышенная утомляемость, астения                                                                                                                                                                                                                                      | Одышка в груди, лихорадка                                                                                       |                                                                     | История болезни                                                                                                                                                                                                      |

|                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны<br>иммунной системы                              |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |  | Анафи-<br>или<br>анафи-<br>реакц<br>рами<br>анафи-<br>реакц<br>гидро<br>повыш<br>анти<br>анти |
| Гепатобилиарные<br>расстройства                             |  | Холестатический<br>или цитолитический<br>гепатит (в<br>исключительных<br>случаях - с<br>летальным исходом),<br>повышение уровня<br>печеночных<br>ферментов и/или<br>конъюгатов<br>билирубина,<br>калькулезный<br>холецистит в<br>результате действия<br>гидрохлоротиазида |  | Остра<br>недос<br>холес<br>желту<br>повре<br>печен                                            |
| Со стороны<br>репродуктивной<br>системы и<br>молочных желез |  | Транзиторная<br>эректильная<br>импотенция                                                                                                                                                                                                                                 |  | Сниж<br>гинек                                                                                 |
| Со стороны психики                                          |  | Угнетенное<br>настроение, апатия,<br>тревожность,<br>нервозность,<br>нарушения сна,<br>включая сонливость                                                                                                                                                                 |  | Спута<br>созна<br>беспо<br>нару                                                               |

|                                                                                          |  |  |  |                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Опухоли доброкачественные, злокачественные и неопределенные (в том числе кисты и полипы) |  |  |  | НМРП<br>на ост<br>эпиде<br>иссле<br>выявл<br>взаим<br>совок<br>гидро<br>разви<br>(см. Т<br>«Фарм<br>свойс<br>«Особ<br>прим |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

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

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке. 2 пачки

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).