ЛСР-003066/07 от 06.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Рамазид Н

Регистрационный номер: ЛСР-003066/07

Торговое наименование: Рамазид Н

Международное непатентованное или группировочное наименование: гидрохлоротиазид + рамиприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Каждая таблетка 12,5 мг+2,5 мг содержит:

Действующие вещества: гидрохлоротиазид – 12,5 мг, рамиприл – 2,5 мг.

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 2,5 мг, лактозы моногидрат – 64,5 мг, натрия кроскармеллоза – 2,0 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500) – 15,0 мг, натрия стеарилфумарат – 1,0 мг.

Каждая таблетка 25,0 мг+5,0 мг содержит:

Действующие вещества: гидрохлоротиазид – 25,0 мг, рамиприл – 5,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 5,0 мг, лактозы моногидрат – 129,0 мг, натрия кроскармеллоза – 4,0 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500) – 30,0 мг, натрия стеарилфумарат – 2,0 мг.

Описание

Плоские, овальные таблетки, белого или почти белого цвета с насечкой с одной стороны и маркировкой «12,5» (для таблеток с дозировкой 12,5 мг+2,5 мг) и «25» (для таблеток с дозировкой 25 мг+5 мг).

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор).

Код АТХ: C09BA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Рамазид Н является комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), также называемого дипептидилкарбоксидипептидаза I, киназа II –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

рамиприла и тиазидного диуретика – гидрохлоротиазида. Рамиприл и гидрохлоротиазид применяются в монотерапии или одновременно в качестве гипотензивных средств.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазидные диуретики ингибируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах почек в приблизительно эквивалентных количествах. Увеличение почечной экскреции этих ионов сопровождается увеличением количества мочи (за счет осмотического связывания воды). Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови, увеличивает активность ренина в плазме крови и секрецию альдостерона. Экскреция ионов калия и магния увеличивается, а экскреция мочевой кислоты уменьшается. При приеме в высоких дозах гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию бикарбонатов, при длительном приеме уменьшает экскрецию кальция.

Предполагаемыми механизмами антигипертензивного действия гидрохлоротиазида являются изменение баланса натрия, уменьшение количества внеклеточной жидкости и объема плазмы крови, изменение резистентности почечных сосудов, а также уменьшение реакции сосудов на норэпинефрин (норадреналин) и ангиотензин II. После приема гидрохлоротиазида внутрь начало диуреза (выведение воды и солей) приходится на первые 2 часа после его приема, максимальный эффект достигается примерно за 3–6 часов, действие препарата сохраняется около 6–12 часов. Для развития антигипертензивного действия требуется несколько дней приема гидрохлоротиазида (3–4 дня), после прекращения приема препарата его антигипертензивное действие может сохраняться до 1 недели.

При длительном лечении снижение артериального давления (АД) достигается при применении меньших доз в сравнении с дозами необходимыми для достижения диуретического эффекта. Антигипертензивное действие сопровождается небольшим повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), сопротивления сосудов почек и активности ренина в плазме крови. Тиазидные диуретики неэффективны при показателях клиренса креатинина (КК) ≤30 мл/мин.

Тиазидные диуретики могут подавлять лактацию.

Рамиприл

Рамиприл и в значительно большей степени активный метаболит рамиприла – рамиприлат, образующийся под влиянием ферментов печени (ферментов, катализирующих гидролиз сложных эфиров), являются длительно действующими ингибиторами АПФ (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»). В плазме крови и тканях АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и распад активного сосудорасширяющего вещества – брадикинина. Поэтому при приеме рамиприла уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД, а также способствует кардиопротективному действию рамиприла. Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в плазме крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие. Предполагается, что с повышением сывороточной активности брадикинина также связано возникновение некоторых нежелательных реакций (например, «сухой» кашель).

Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в сыворотке крови. В связи с наличием отрицательной обратной взаимосвязи между активностью ангиотензина II и секрецией ренина, снижение активности ангиотензина II приводит к повышению активности ренина в плазме крови.

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла вызывает снижение АД в положении «лежа» и «стоя» без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Прием рамиприла приводит к значительному уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), как правило, не вызывая изменений почечного кровотока и СКФ.

После приема рамиприла внутрь начало антигипертензивного действия наступает через 1–2 часа, максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3–6 часов и сохраняется в течение 24 часов. При курсовом приеме полное антигипертензивное действие рамиприла развивается обычно к 3–4 неделе его постоянного приема. Антигипертензивное действие рамиприла сохраняется при длительном приеме в рекомендованных дозах. Синдром «отмены» не наблюдается при прекращении приема рамиприла.

При длительном применении у пациентов с артериальной гипертензией рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда и сосудистой стенки. Ингибиторы АПФ эффективны также и у пациентов с артериальной гипертензией с низкой активностью ренина в плазме крови.

В среднем антигипертензивное действие ингибиторов АПФ менее выражено у пациентов негроидной расы (особенно с низкой активностью ренина в плазме крови) по сравнению с пациентами других рас. Рамиприл увеличивает чувствительность тканей к инсулину и благоприятно влияет на обмен углеводов и липидов, увеличивает концентрацию фибриногена, снижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует синтез тканевого активатора профибринолиза (плазминогена), способствуя тромболизису.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

У пациентов с диабетической и недиабетической клинически выраженной нефропатией рамиприл снижает скорость прогрессирования почечной недостаточности, а на доклинической стадии диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает альбуминурию.

Клиническая эффективность и безопасность

Одновременное применение рамиприла и гидрохлоротиазида

В клинических исследованиях применение данной комбинации приводило к более выраженному снижению АД, чем при применении любого из препаратов отдельно. При одновременном применении рамиприла и гидрохлоротиазида наблюдается тенденция к предотвращению потери ионов калия, связанной с применением этих диуретиков, предположительно, за счет блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Применение комбинации ингибитора АПФ и тиазидного диуретика вызывает синергический эффект, а также снижает риск развития гипокалиемии, вызываемой применением диуретика отдельно.

Двойная блокада РААС

В исследованиях было показано отсутствие значимого положительного эффекта в отношении исходов со стороны почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертности, в то же время наблюдалось повышение риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности (ОПН) и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства препаратов, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и АРА II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и АРА II противопоказано применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Фармакокинетика

Гидрохлоротиазид

После приема внутрь абсорбция и биодоступность гидрохлоротиазида составляет около 70 %.

Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 40 %.

При приеме внутрь 12,5 мг гидрохлоротиазида максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,5–4 часа и составляет 70 нг/мл, а при приеме внутрь 25 мг гидрохлоротиазида C_{max} в плазме крови достигается через 2–5 часов и составляет 142 нг/мл. Гидрохлоротиазид незначительно метаболизируется в печени, и у него не выявлено индуцирующей или ингибирующей систему цитохрома Р450 активности.

Гидрохлоротиазид выводится практически полностью (более 95 %) почками в неизмененном виде. 50–70 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Период полувыведения ($T_{1/2}$) гидрохлоротиазида из организма составляет 5–6 часов. При почечной недостаточности выведение замедляется, и $T_{1/2}$ удлиняется. Почечный клиренс гидрохлоротиазида тесно связан с КК. У пациентов с СКФ <10 мл/мин только 10 % принятой дозы обнаруживается в моче. Гидрохлоротиазид в небольших количествах экскретируется в грудное молоко. При циррозе печени не наблюдалось изменений фармакокинетики гидрохлоротиазида.

Рамиприл

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (50–60 %). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом в печени путем гидролиза) необходимому для образования единственного активного метаболита – рамиприлата, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает сывороточную активность рамиприла. $T_{1/2}$ рамиприла составляет приблизительно 1 час. Кроме рамиприлата в результате метаболизма рамиприла образуется фармакологически неактивный дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой. Рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

В результате абсорбции и метаболизма/активации рамиприла его биодоступность после приема внутрь колеблется от 15 % (для дозы 2,5 мг) до 28 % (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита – рамиприлата – после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45 % (по сравнению с его внутривенным (в/в) введением в тех же дозах).

После приема рамиприла внутрь C_{max} рамиприла и рамиприлата в плазме крови достигаются через 1 час и 2–4 часа соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: первоначальная фаза распределения и выведения с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4–5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла в дозе 2,5 мг и более, равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня от начала лечения. При курсовом применении рамиприла «эффективный» $T_{1/2}$, важный для выбора режима дозирования, в зависимости от дозы составляет 13–17 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Связь с белками плазмы крови составляет для рамиприла приблизительно 73 %, а для рамиприлата – приблизительно 56 %.

После в/в введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и 500 л соответственно.

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39 % радиоактивности выводится через кишечник и около 60 % – почками. После в/в введения рамиприла 50–60 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После в/в введения рамиприлата около 70 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при в/в введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится, минуя почки (50 % и 30 % соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выводятся почками и выделяются в желчь в течение первых 24 часов после приема внутрь.

Приблизительно 80–90 % метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. На долю рамиприла глюкуронида и рамиприла дикетопиперазина приходится приблизительно 10–20 %, а концентрация в моче неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2 %.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.

У добровольцев пожилого возраста (65–76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата подобна таковой у лиц более молодого возраста.

При нарушениях функции почек (КК <60 мл/мин) выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени (при приеме рамиприла в высоких дозах – 10 мг) приводит к замедлению перехода рамиприла в активный рамиприлат, а также к замедлению выведения рамиприлата.

У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с сердечной недостаточностью после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5–1,8-кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

Прием антацидов, содержащих магния и/или алюминия гидроксид, не влияет на биодоступность и фармакокинетику рамиприла.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Комбинация гидрохлоротиазид + рамиприл

Установлено, что рамиприл и гидрохлоротиазид не влияют на фармакокинетику (C_{max} в плазме крови и AUC) и, соответственно, на биодоступность друг друга при их совместном приеме внутрь, как в виде монопрепаратов, так и в составе комбинированного препарата.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рамиприлу или другим ингибиторам АПФ, гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, производным сульфаниламидов или к любому из вспомогательных веществ препарата Рамазид Н (см. «Состав»).
- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический, а также после применения ингибиторов АПФ).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) или гемодиализ.
- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной функционирующей почки).
- Клинически значимые отклонения от нормы содержания электролитов в плазме крови, такие как гипокалиемия, гипомагниемия или гиперкальциемия (возможность их усугубления при лечении препаратом Рамазид Н).
- Нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствие клинического опыта применения; известно, что при этих состояниях минимальные нарушения водно-электролитного баланса могут спровоцировать печеночную кому).
- Анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст (до 18 лет) (недостаточное количество данных по эффективности и безопасности этого препарата у детей).
- Гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопрочные мембраны из полиакрилонитрила (опасность развития реакций гиперчувствительности, в том числе тяжелых анафилактоидных реакций), и аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций гиперчувствительности, в том числе тяжелых анафилактоидных реакций).

- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

- При одновременном применении препарата Рамазид Н и препаратов, содержащих алискирен или АРА II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС] имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек) (см. раздел «Особые указания»).
- При состояниях, сопровождающихся повышенной активностью РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек (см. раздел «Особые указания»):
  - тяжелая артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
  - хроническая сердечная недостаточность (ХСН), особенно тяжелой степени или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с гипотензивным действием (см. раздел «Особые указания»);
  - гемодинамически значимое нарушение оттока крови из левого желудочка или притока крови в левый желудочек (гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия [ГОКМП]);
  - реноваскулярные заболевания, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (требуется тщательный контроль концентрации креатинина в плазме крови, см. разделы «Особые указания», «Нежелательные реакции»);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

– предшествующее лечение диуретиками;
– нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и/или поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения (при неадекватном восполнении потерь жидкости и натрия).

- При состояниях, при которых чрезмерное снижение АД становится особенно опасным (гемодинамически значимый стеноз коронарных или мозговых артерий, требуется регулярное наблюдение за состоянием пациента, особенно в начале лечения препаратом).
- При нарушениях функции почек с СКФ 30–60 мл/мин на 1,73 м^2 площади поверхности тела из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении (требуется коррекция режима дозирования, см. раздел «Способ применения и дозы», и регулярный контроль функции почек, особенно в начале лечения, см. раздел «Особые указания»).
- При состоянии после трансплантации почки (требуется регулярный контроль почечной функции, особенно в начале лечения).
- При нарушениях функции печени (риск ухудшения функции печени, отсутствие достаточного клинического опыта применения препарата, см. разделы «Нежелательные реакции», «Особые указания»).
- При системных заболеваниях соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ) или склеродермия (повышается риск нарушения иммунных реакций, риск снижения количества лейкоцитов в периферической крови).
- При угнетении костномозгового кроветворения, сопутствующей терапии кортикостероидами (глюкокортикоидами и минералокортикоидами), иммуномодуляторами, цитостатиками, антиметаболитами, аллопуринолом, прокаинамидом (повышается риск снижения количества лейкоцитов в периферической крови, см. разделы «Нежелательные реакции», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- При сахарном диабете (риск развития гиперкалиемии, а в случае применения гипогликемических средств (препаратов инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь [производных сульфонилмочевины]) – риск развития гипогликемических реакций в связи с наличием в составе препарата рамиприла и риск повышения концентрации глюкозы в крови в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида) (см. разделы «Нежелательные реакции», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

- У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) (риск более выраженного антигипертензивного действия, незначительный опыт применения препарата) требуется более регулярный контроль функции почек.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Проведение десенсибилизации ядом перепончатокрылых.
- Хирургическое вмешательство/общая анестезия.
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания.
- Применение у пациентов негроидной расы.
- Гиперкалиемия, гиперкальциемия.
- Немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежных методов контрацепции, противопоказано. При установлении факта беременности необходимо немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, начать альтернативную терапию с установленным профилем безопасности.

Беременность

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра, ограничен. Исследования на животных являются недостаточными.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. В случаях длительного воздействия во время второго и третьего триместра беременности гидрохлоротиазид может вызывать фетоплацентарную недостаточность и риск задержки роста. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных в случае применения гидрохлоротиазида незадолго до родов.

Гидрохлоротиазид может вызывать уменьшение объема плазмы крови, а также нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев невозможности применения другой терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Рамиприл

Эпидемиологическое доказательство, касающееся риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, было неубедительным, тем не менее, небольшое повышение риска нельзя исключить. Кроме случаев, когда продолжение терапии ингибитором АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на лечение альтернативными гипотензивными препаратами с установленным профилем безопасности при применении во время беременности. При подтверждении беременности необходимо немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ, и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что ингибитор АПФ/АРА II во время второго и третьего триместров беременности оказывает токсическое воздействие на плод (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае воздействия ингибитора АПФ во время второго триместра беременности рекомендовано ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Необходимо тщательно наблюдать за новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, на предмет артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Период грудного вскармливания

Применение комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл противопоказано в период грудного вскармливания. Гидрохлоротиазид и рамиприл выделяются в грудное молоко в количестве, при котором вероятно влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, если кормящие женщины принимают рамиприл и гидрохлоротиазид в терапевтических дозах.

Гидрохлоротиазид выделяется в грудное молоко у человека. Применение тиазидов матерями в период грудного вскармливания сопровождалось уменьшением или даже подавлением лактации. Возможно развитие гиперчувствительности к производным сульфонамида, гипокалиемии и ядерной желтухи.

Информация, касающаяся применения рамиприла в период грудного вскармливания, является недостаточной, и предпочтительно применять альтернативные препараты с изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

По причине возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, вследствие воздействия комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии, учитывая важность данной терапии для матери.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Способ применения и дозы

Способ применения

Внутрь, таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды (1/2 стакана). Таблетки нельзя измельчать и разжевывать. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать до, во время или после приема пищи. Обычно рекомендуется, чтобы суточная доза принималась однократно в одно и то же время суток, преимущественно утром.

Рекомендуемые дозы и режим дозирования

Препарат не предназначен для начала терапии артериальной гипертензии. Дозы препарата подбираются индивидуально. Подбор доз проводится врачом в соответствии с тяжестью артериальной гипертензии и наличием связанных с ней факторов риска, а также переносимостью препарата.

Доза комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл подбирается путем подбора (постепенного повышения или, при необходимости, снижения) доз отдельных препаратов рамиприла и гидрохлоротиазида. Особенно осторожно следует проводить титрование доз у пациентов, находящихся на гемодиализе.

После того, как пациенту будут подобраны дозы гидрохлоротиазида и рамиприла, для большего удобства пациентов их прием может быть заменен на прием препарата Рамазид Н.

Обычная начальная доза: 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки. При необходимости доза может увеличиваться до достижения целевого уровня АД с интервалом 2–3 недели. Максимальные суточные дозы составляют 10 мг в пересчете на рамиприл и 25 мг в пересчете на гидрохлоротиазид.

У пациентов, у которых не удается достичь необходимого снижения АД при монотерапии рамиприлом в дозе 5 мг, или у пациентов, у которых необходимое снижение АД достигается при применении рамиприла в дозе 5 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг, принимаемых в виде отдельных препаратов, возможно применение препарата Рамазид Н.

В большинстве случаев АД будет снижаться в достаточной степени при приеме препарата Рамазид Н в дозах гидрохлоротиазида от 12,5 мг до 25 мг и рамиприла от 2,5 мг до 5 мг.

Рекомендуемые дозы и режим дозирования в особых клинических ситуациях

Лечение пациентов, получающих диуретики

Пациентам, получавшим предшествующее лечение диуретиками, перед приемом препарата Рамазид Н по возможности за 2–3 или более дней (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) их следует отменить или, по крайней мере, снизить дозы.

Если прекращение приема диуретиков невозможно, рекомендуется начать лечение с самых низких доз рамиприла (1,25 мг в сутки) в этой комбинации, принимая отдельные препараты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

рамиприла и гидрохлоротиазида. Рекомендуется, чтобы в дальнейшем перевод на комбинированную терапию проводился таким образом, чтобы начальная суточная доза не превышала 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Лечение пациентов с нарушениями функции почек

Лечение препаратом Рамазид Н противопоказано при тяжелом нарушении функции почек (КК <30 мл/мин), так как препарат содержит гидрохлоротиазид.

Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться снижение доз комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл.

При СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела лечение начинается с монотерапии рамиприлом в суточной дозе 1,25 мг.

После постепенного повышения дозы рамиприла лечение комбинированным препаратом начинается с дозы 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида (1 таблетка препарата Рамазид Н в дозировке 12,5 мг+2,5 мг). Максимальная разрешенная суточная доза для пациентов с почечной недостаточностью составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида (1 таблетка препарата Рамазид Н в дозировке 25 мг+5,0 мг).

Лечение пациентов с легкими (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) или умеренными (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени

Лечение препаратом Рамазид Н должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением. Максимальная суточная доза рамиприла должна составлять 2,5 мг, гидрохлоротиазида – 12,5 мг (1 таблетка препарата Рамазид Н в дозировке 12,5 мг+2,5 мг). Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени противопоказано применение препарата Рамазид Н.

Лечение пациентов пожилого возраста

Лечение должно начинаться с более низких доз, и повышение доз должно быть более постепенным (с меньшим шагом повышения доз) в связи с большей вероятностью развития нежелательных реакций, особенно у ослабленных пациентов пожилого возраста.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Препарат Рамазид Н противопоказан для применения у детей и подростков младше 18 лет, данных по безопасности и эффективности недостаточно.

Пропуск дозы

При пропуске очередного приема препарата Рамазид Н пропущенную дозу следует принять как можно скорее. Однако, если это обнаружено очень близко ко времени приема следующей дозы, то необходимо пропустить прием пропущенной дозы и вернуться к обычному режиму дозирования, не допуская удвоения дозы в короткий промежуток времени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Нежелательные реакции

Профиль безопасности комбинации гидрохлоротиазид + рамиприл включает нежелательные реакции, возникающие на фоне артериальной гипотензии и/или гиповолемии в силу увеличения диуреза. Действующее вещество рамиприл может вызывать постоянный «сухой» кашель, в то время как действующее вещество гидрохлоротиазид может ухудшить метаболизм глюкозы, липидов и мочевой кислоты. Два действующих вещества оказывают противоположное влияние на содержание калия в плазме крови. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек или анафилактическую реакцию, нарушение функции почек или печени, панкреатит, тяжелые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Ниже перечисляются нежелательные реакции, возникновение которых возможно при применении препарата Рамазид Н, его действующих веществ (рамиприла и гидрохлоротиазида), других ингибиторов АПФ или других диуретиков, подобных гидрохлоротиазиду, которые приводятся в соответствии с классификацией частоты развития нежелательных реакций, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В каждой группе частота встречаемости нежелательных реакций представлена в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: уменьшение количества лейкоцитов, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, гемолитическая анемия, уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови.

Частота неизвестна: угнетение костномозгового кроветворения, нейтропения, включая агранулоцитоз, панцитопению, эозинофилию; гемоконцентрация вследствие гиповолемии.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические или анафилактоидные реакции на рамиприл или анафилактические реакции на гидрохлоротиазид, повышение титра антинуклеарных антител.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: неадекватный контроль сахарного диабета, снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации глюкозы в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

плазме крови, обострение подагры, повышение концентрации общего холестерина и/или триглицеридов в плазме крови (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Нечасто: анорексия, снижение аппетита; снижение содержания калия в плазме крови, жажда (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Редко: повышение содержания калия в плазме крови (препарат содержит рамиприл).

Частота неизвестна: снижение содержания натрия в крови, глюкозурия, метаболический алкалоз, гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, дегидратация (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Психические нарушения

Нечасто: депрессивное настроение, апатия, тревога, нервозность, нарушения сна, включая сонливость.

Частота неизвестна: спутанность сознания, беспокойство, нарушение внимания.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: вертиго, парестезия, тремор, нарушение равновесия, ощущение жжения кожных покровов, дисгевзия, агевзия.

Частота неизвестна: ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, нарушение психомоторных реакций, паросмия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нарушение зрения, включая нечеткость зрения, конъюнктивит.

Частота неизвестна: ксантопсия, уменьшение продукции слезной жидкости (препарат содержит гидрохлоротиазид); острая закрытоугольная глаукома (препарат содержит гидрохлоротиазид); хориоидальный выпот (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: звон в ушах.

Частота неизвестна: снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ишемия миокарда, включая стенокардию, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Частота неизвестна: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: артериальная гипотензия, ортостатическое снижение АД, синкопе, ощущение «приливов» крови к коже лица.

Частота неизвестна: тромбоз в случае тяжелой гиповолемии, стеноз сосудов, нарушение кровообращения, синдром Рейно, васкулит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: непродуктивный «сухой» кашель вследствие раздражения, бронхит.

Нечасто: синусит, одышка, заложенность носа.

Очень редко: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Частота неизвестна: бронхоспазм, включая обострение бронхиальной астмы; аллергический альвеолит, некардиогенный отек легких (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: воспаление желудочно-кишечного тракта, нарушения пищеварения, чувство дискомфорта в области живота, диспепсия, гастрит, тошнота, запор; гингивит (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Очень редко: рвота, афтозный стоматит, глоссит, диарея, боль в эпигастрии, сухость слизистой оболочки полости рта.

Частота неизвестна: панкреатит (в исключительных случаях при применении ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи с летальным исходом), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника; сиалоаденит (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях были зарегистрированы случаи с летальным исходом), повышение активности «печеночных» ферментов и/или концентрации связанного/конъюгированного билирубина в плазме крови; калькулезный холецистит (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, повреждение клеток печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: ангионевротический отек: в исключительных случаях обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека может привести к летальному исходу; псориазоподобный дерматит, повышенное потоотделение, кожная сыпь, в частности, макуло-папулезная кожная сыпь, кожный зуд, алопеция.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, эксфолиативный дерматит, реакция фотосенсибилизации, онихолизис, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, крапивница, СКВ (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: миалгия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Частота неизвестна: артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, скелетно-мышечная ригидность, тетания (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение диуреза, повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови.

Частота неизвестна: ухудшение ранее существовавшей протеинурии; интерстициальный нефрит (препарат содержит гидрохлоротиазид).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: преходящая эректильная дисфункция.

Частота неизвестна: снижение либидо, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: повышенная утомляемость, астения.

Нечасто: боль в груди, повышение температуры тела.

Передозировка

Симптомы

При передозировке возможно развитие стойкого увеличения количества выделяемой мочи, выраженной периферической вазодилатации (с выраженным снижением АД, развитием шока), брадикардии, нарушений водно-электролитного баланса, почечной недостаточности, нарушений сердечного ритма, угнетения сознания, вплоть до развития комы, церебральных судорог, парезов и паралитической кишечной непроходимости.

У пациентов с нарушением оттока мочи (например, при гиперплазии предстательной железы) обильный диурез может спровоцировать острую задержку мочи с перерастяжением мочевого пузыря.

Лечение

При возможности в течение первых 30 минут следует провести промывание желудка, дать принять адсорбенты, сульфат натрия. В случае развития стойкого снижения АД в дополнение к терапии, направленной на восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) и электролитов, показано введение агонистов альфа$_1$-адренергических рецепторов (норэпинефрина, допамина). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и содержание электролитов в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Отсутствует опыт, касающийся эффективности форсированного диуреза, изменения pH мочи, гемофильтрации или гемодиализа для ускорения выведения рамиприла и рамиприлата. Гидрохлоротиазид может выводиться с помощью гемодиализа. Если все же предполагается провести гемодиализ или гемофильтрацию, следует принимать во внимание опасность развития анафилактоидных реакций при применении высокопроточных мембран и не использовать их (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия), следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- *антиаритмические препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- *антиаритмические препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

- нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: *трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)* (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: *фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), *макролиды* (эритромицин при в/в введении, азитромицин,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм);

- противогрибковые средства: *азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
- *средства, влияющие на моторику ЖКТ* (цизаприд);
- *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей электрокардиограммы (ЭКГ). У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами способными увеличивать продолжительность интервала QT должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в плазме крови.

Препараты способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при в/в введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (адренокортикотропный гормон [АКТГ]), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2–3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г в сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития ОПН вследствие снижения СКФ. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью одновременно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных реакций.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамид и метотрексат) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Витамин D

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом возможно повышение содержания кальция в сыворотке крови (вследствие замедления выведения кальция почками), требуется тщательный мониторинг содержания кальция в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в плазме крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать концентрацию топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия и корректировать дозу топирамата.

СИОЗС

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Антикоагулянты для приема внутрь

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект антикоагулянтов для приема внутрь.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития ОПН, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в плазме крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в ЖКТ на 85 % и 43 % соответственно. Сульфонамидные диуретики можно принимать не менее чем за час до или через 4–6 часов после приема данных лекарственных препаратов.

Курареподобные миорелаксанты

Возможное усиление и пролонгирование миорелаксирующего действия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Пенициллин

Гидрохлоротиазид выводится дистальными почечными канальцами, и поэтому уменьшает выведение пенициллина.

Рамиприл

Клинические исследования показали, что двойная блокада РААС при комбинации ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к учащению нежелательных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая ОПН) в сравнении с приемом одного препарата, действующего на РААС.

Противопоказанные комбинации

- *Экстракорпоральные виды лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с некоторыми высокопрочными мембранами (полиакрилнитриловые мембраны) и аферез ЛПНП с декстрана сульфатом*

Риск развития тяжелых анафилактоидных реакций. Если пациенту необходимо проведение таких процедур, то следует использовать другие типы мембран или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.

- *Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен*

Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов.

- *Одновременное применение рамиприла с АРА II*

Одновременное применение рамиприла с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

- *С ингибиторами нейтральной эндопептидазы*

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

- *С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон), эплеренон [производное спиронолактона], амилорид, триамтерен), другими лекарственными средствами, способными увеличивать содержание калия в плазме крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин, сульфаметоксазол и триметоприм, входящие в состав ко-тримоксазола [комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм])*

Повышенный риск развития гиперкалиемии (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

- *С гипотензивными лекарственными средствами, например, диуретиками и другими лекарственными средствами, обладающими антигипертензивным действием (нитриты, трициклические антидепрессанты, средства для общей и местной анестезии, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)*

Возможно потенцирование антигипертензивного действия.

- *Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами*

Возможно более выраженное снижение АД.

- *С вазопрессорными - симпатомиметиками (эпинефрин [адреналин], изопротеренол, добутамин, допамин)*

Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

- *С аллопуринолом, иммуносупрессивными средствами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералкортистерокоидами), прокаинамидом, цитостатиками и другими лекарственными средствами, которые могут изменять картину периферической крови*

Увеличивается вероятность развития нарушений со стороны крови.

- *С солями лития*

Возможно уменьшение экскреции лития, приводящее к повышению концентрации лития в сыворотке и увеличению его кардио- и нейротоксичности. Поэтому необходимо регулярно контролировать сывороточные концентрации лития.

- *С гипогликемическими средствами (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь [производными сульфонилмочевины])*

Ингибиторы АПФ могут уменьшать инсулинорезистентность. В отдельных случаях у пациентов, получающих гипогликемические средства, такое уменьшение инсулинорезистентности может приводить к развитию гипогликемии. Рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале их одновременного применения с ингибиторами АПФ.

- *С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином*

Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом*

Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С эстрамустином*

Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С рацекадотрилом (ингибитором энкефалиназы, применяемым для лечения острой диареи)*

Увеличение риска развития ангионевротического отека.

- *С тканевыми активаторами плазминогена*

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

- *С НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота)*

Возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания ионов калия в плазме крови.

- *С гепарином*

Возможно повышение содержания калия в плазме крови.

С натрия хлоридом

Ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов ХСН.

- *С этанолом*

Усиление симптомов вазодилатации. Препарат может усиливать воздействие этанола на организм.

- *С эстрогенами*

Ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

- *Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Ингибиторы АПФ, в т. ч. рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.

Особые указания

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек применение гидрохлоротиазида может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопление аммония в сыворотке крови может вызывать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение ОЦК (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны ЖКТ (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне применения гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (содержание калия <3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т. ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ИБС, ХСН. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с удлиненным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств. Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т. ч. гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование СКВ, а также волчаночноподобные реакции. У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей (УФ-лучей).

НМРК

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития НМРК – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида. Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких случаях развития острой респираторной токсичности тяжелой степени, включая ОРДС, после применения гидрохлоротиазида. В большинстве случаев отек легких развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. Начальные симптомы включают: одышку, повышение температуры тела (лихорадка), дыхательную недостаточность и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС необходимо отменить препарат Рамазид Н и назначить соответствующее лечение. Не следует назначать гидрохлоротиазид пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС на фоне приема гидрохлоротиазида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Рамиприл

Беременность

Ингибиторы АПФ (такие как рамиприл) или АРА II не следует начинать принимать при беременности. Если существует необходимость продолжения терапии с применением ингибиторов АПФ/АРА II, то пациенткам, планирующим беременность, нужно изменить терапевтический режим на альтернативное антигипертензивное лечение, которое отвечает требованиям безопасности при его назначении во время беременности. При подтверждении беременности лечение с применением ингибиторов АПФ/АРА II должно быть немедленно прекращено и, при необходимости, должно быть начато применение альтернативной терапии.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение препарата Рамазид Н с препаратами, содержащими алискирен или АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском выраженного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая развитие ОПН). Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, она может проводиться только под контролем специалиста с частым контролем функции почек, электролитов и АД. Одновременное применение препарата Рамазид Н с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Ангионевротический отек лица, шеи или конечностей (см. раздел «Нежелательные реакции»)

При лечении ингибиторами АПФ в основном после приема первой дозы наблюдались случаи ангионевротического отека. При развитии ангионевротического отека во время лечения ингибитором АПФ требуется немедленное прекращение его приема. Так как ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу, в случае отека лица, конечностей, губ, языка и голосовых связок и особенно развития стридорозного дыхания следует немедленно прекратить прием препарата Рамазид Н и немедленно начать лечение, направленное на купирование ангионевротического отека. В случаях, когда отек локализуется на лице и губах, это состояние обычно разрешается без лечения, для снятия симптомов могут применяться антигистаминные средства. При распространении отека на язык, голосовые связки или развитии обструкции дыхательных путей необходимо безотлагательно начать соответствующее лечение (в том числе, немедленное подкожное или медленное в/в введение эпинефрина (адреналина) под контролем ЭКГ и АД). Рекомендуется госпитализация в течение не менее 12–24 часов и выписка из стационара только после полного купирования симптомов ангионевротического отека.

Ангионевротический отек тонкого кишечника

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии ангионевротического отека тонкого кишечника, который проявлялся болями в животе (с тошнотой или рвотой, или без них), при этом в некоторых случаях одновременно наблюдался ангионевротический отек лица. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства.

Симптомы ангионевротического отека кишечника проходили после прекращения приема ингибитора АПФ.

Кашель

При приеме препарата Рамазид Н возможно возникновение «сухого» кашля, обычно исчезающего после отмены препарата. Такую вероятность нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Этнические различия

Ингибиторы АПФ способствуют повышению частоты возникновения ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, рамиприл может проявлять меньшую эффективность при снижении АД у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Возможно, по причине более высокой распространенности артериальной гипертензии с низкой активностью ренина в данной популяции.

Анафилактоидные реакции на ингибиторы АПФ

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития анафилактического шока во время проведения гемодиализа с применением высокопроточных мембран (например, полиакрилнитриловых мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать одновременного применения препарата Рамазид Н и такого типа мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно применение других типов мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Этих реакций удавалось избежать с помощью временного прекращения терапии ингибитором АПФ перед проведением каждого очередного афереза. Антигистаминные препараты неэффективны для терапии этих реакций.

Получены отдельные сообщения о пациентах с продолжительными угрожающими жизни анафилактоидными реакциями, возникавшими во время десенсибилизирующего лечения ядом пчел, ос и т. п. У некоторых пациентов этих реакций удавалось избегать при предварительной временной отмене ингибиторов АПФ на срок, продолжительностью не менее 24 часов.

Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду не зависят от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы.

Выраженное снижение АД

После применения рамиприла, обычно после первой или второй дозы, либо после увеличения дозы возможно выраженное снижение АД, которое наиболее вероятно у пациентов, у которых ОЦК был снижен в результате диуретической терапии, ограниченного поступления поваренной соли с пищей, диализа, диареи, рвоты или обильного потоотделения.

Обычно рекомендуется, чтобы дегидратация, гиповолемия и гипонатриемия корректировались перед началом применения препарата (однако, у пациентов с ХСН восполнение ОЦК следует проводить с большой осторожностью, т. к. имеется опасность декомпенсации из-за выраженной нагрузки объемом).

Транзиторное выраженное снижение АД не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Пациенты с активацией РААС

При состояниях, при которых имеет место активация РААС и/или функция почек зависит от ее активности (см. раздел «С осторожностью»), при ингибировании АПФ имеется повышенный риск выраженного снижения АД и нарушения функции почек. Поэтому в таких случаях в начале лечения или в начале увеличения первоначально принимаемой дозы, требуется тщательный контроль АД до того времени, когда больше не ожидается дальнейшего снижения АД.

У пациентов с ХСН тяжелой степени (в том числе, сопровождающейся почечной недостаточностью) терапия ингибитором АПФ может вызывать выраженное снижение АД и сопровождаться олигурией и (или) прогрессирующей азотемией с ОПН, вплоть до летального исхода. У таких пациентов начало лечения препаратом Рамазид Н или его продолжение должно проводиться только после принятия мер против резкого снижения АД и ухудшения функции почек.

Пациенты, для которых выраженное снижение АД представляет особую опасность

Особую опасность выраженное снижение АД представляет для пациентов с ИБС или с выраженным атеросклерозом мозговых сосудов, так как в этом случае возможно развитие инфаркта миокарда или инсульта (см. раздел «С осторожностью»). Такие пациенты подлежат строгому наблюдению в начале лечения и при увеличении дозы препарата.

Пациенты с дегидратацией

Всех пациентов следует предупреждать о том, что дегидратация вследствие усиленного потоотделения (в том числе и при жаркой погоде или физической нагрузке), рвоты, диареи может приводить к выраженному снижению АД, и в этих случаях вопрос о применяемых дозах рамиприла и гидрохлоротиазида должен решаться врачом.

Хирургическое вмешательство и анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологические) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о приеме ингибиторов АПФ. Если во время анестезии происходит выраженное снижение АД, его можно корректировать путем восполнения ОЦК.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные препараты, действующие через ингибирование РААС. Поэтому препарат Рамазид Н не является препаратом выбора для лечения первичного гиперальдостеронизма.

Контроль гематологических показателей

При приеме препарата Рамазид Н рекомендуется контролировать число лейкоцитов для выявления возможной лейкопении. Регулярный контроль рекомендуется проводить в начале лечения и у пациентов с нарушениями функции почек, заболеваниями соединительной ткани

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

(СКВ, склеродермия) или у пациентов, получающих другие препараты, способные изменять картину периферической крови (см. разделы «Нежелательные реакции», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль количества тромбоцитов в периферической крови.

Контроль функции почек

Вследствие подавления РААС у предрасположенных пациентов возможно ухудшение функции почек; этот риск увеличивается при одновременном применении диуретиков. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек в первые недели лечения и в последующем, особенно у следующих групп пациентов:

- у пациентов с ХСН;
- у пациентов с реноваскулярными заболеваниями, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (у таких пациентов даже незначительное повышение сывороточной концентрации креатинина может быть проявлением одностороннего снижения почечной функции);
- у пациентов с нарушениями функции почек;
- у пациентов после трансплантации почек.

У пациентов с почечной недостаточностью требуется особая осторожность при лечении препаратом Рамазид Н, и в этих случаях применяются меньшие дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Недостаточный опыт накоплен в отношении применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Контроль содержания электролитов в плазме крови и концентрации глюкозы в крови

Лечение препаратом Рамазид Н требует регулярного контроля содержания натрия, калия, кальция, концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и концентрации глюкозы в крови. Пациентам с нарушением функции почек и пациентам с нарушениями водно-электролитного баланса требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

(ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Рамазид Н и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Специальная информация о вспомогательных веществах

Препарат Рамазид Н содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Некоторые нежелательные реакции препарата Рамазид Н (например, некоторые симптомы снижения АД, такие как головокружение) могут оказывать влияние на способность пациента к концентрации внимания и снижать психомоторные реакции, что представляет риск в ситуациях, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (например, при управлении транспортными средствами, механизмами). С наибольшей вероятностью это может произойти в начале лечения или при переходе с лечения другими препаратами. После приема первой дозы или при последующем повышении дозы рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами в течение нескольких часов.

Форма выпуска

Таблетки 12,5 мг+2,5 мг, 25,0 мг+5,0 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги или в блистер из Al/Al, ламинированный ПВХ; по 2 или 4 блистера (по 7 таблеток), по 1, 3, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток), по 1 или 2 блистера (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности*

3 года (блистер ПВХ/алюминиевая фольга); 2 года (блистер Al/Al, ламинированный ПВХ).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.09.2023 № 17082
(Входящий МЗ №4231188)

Не применять по истечении срока годности.

* Указывается в зависимости от формы выпуска.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Ксантис Фарма Лимитед», Кипр.

Производитель

«Актавис Лтд.»,

БЛБ015-016, Булебель Индастриал Эстейт, Зейтун ЗТН3000, Мальта.

Организация, принимающая претензии на территории РФ

ООО «Ксантис Фарма»,

Россия, 117335, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 58.

Тел.: +7 (495) 970-07-50

Директор по регуляторным и медицинским вопросам
ООО «Ксантис Фарма» Сергеев А.В.