

Инструкция по медицинскому применению препарата (для пациентов)

**КО-РАМАС™** таблетки  
**CO-RAMAS™**

**Международное непатентованное название:** Ramipril + Hydrochlorothiazide

**Состав**

Каждая таблетка содержит:  
*Активные вещества:* рамиприл 2,5 мг; гидрохлоротиазид 12,5 мг или рамиприл 5 мг; гидрохлоротиазид 25 мг

*Вспомогательные вещества:* гидроксипропилметилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая (МК 112), крахмал прежелатинизированный (Lycatab), натрия стевариофумарат.

**Описание**

Продолговатые таблетки от белого до беловатого цвета, с риской на одной стороне, с гравировкой "4" и "12,5" (или "25") по разные стороны от рисki.

**Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированное гипотензивное средство (АПФ блокатор+диуретик).

**Код АТХ:** C09B05

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Препарат Ко-Рамас™ оказывает антигипертензивное и диуретическое действие. Рамиприл и гидрохлоротиазид применяются в отдельности или вместе при лечении гипертензии. Гипотензивные эффекты обоих компонентов дополняют друг друга, а гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида снижается рамиприлом.

**Фармакокинетика**

**Рамиприл**

**Всасывание**

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается. По радиоактивности, определяемой в моче после приема внутрь меченого рамиприла, можно считать, что всасывается по меньшей мере 56% рамиприла. Одновременный прием пищи не оказывает значимого влияния на всасывание. После приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла биодоступность по сравнению с внутривенным введением в тех же дозах составляет 45%.

**Распределение**

После внутривенного введения системный объем распределения рамиприла составляет 90 л, относительный системный объем распределения рамиприла составляет 500 л. Связывание с белками плазмы рамиприла и рамиприлата составляет соответственно около 73% и 56%.

**Биотрансформация**

Будучи препаратом, рамиприл подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень (за счет гидролиза, происходящего, в основном, в печени) с образованием единственного активного метаболита рамиприлата. Помимо рамиприлата, рамиприл посредством глюкуронизации превращается в рамиприл-дикетопиперазин (кислоту). Рамиприл, в свою очередь, также подвергается глюкуронизации с образованием дикетопиперазина-рамиприлата (кислоты). Благодаря активации/метаболизму рамиприла биодоступность после приема внутрь составляет приблизительно 20%.

**Выведение**

После приема внутрь 10 мг меченого рамиприла приблизительно 40% выделяется через кишечник и 60% - почками. Около 80-90% метаболитов, выделяющихся с мочой и желчью, составляют рамиприл и его метаболиты. C<sub>max</sub> рамиприла в плазме крови достигается в течение 1 ч после приема внутрь, период полувыведения – около 1 ч. C<sub>max</sub> рамиприлата в плазме крови достигается в течение 2-4 ч после приема рамиприла внутрь.

**Гидрохлоротиазид**

**Всасывание**

Примерно 70% гидрохлоротиазида всасывается после приема внутрь; биодоступность также составляет около 70%. После приема внутрь гидрохлоротиазида в дозе 2,5 мг C<sub>max</sub> достигается в течение 1,5-4 ч и составляет 70 нг/мл; в дозе 25 мг C<sub>max</sub> достигается в течение 2-5 ч и составляет 142 нг/мл; в дозе 50 мг C<sub>max</sub> достигается в течение 2-4 ч и составляет 260 нг/мл.

**Распределение**

Около 40% связывается с белками плазмы крови.

**Выведение**

Практически полностью (более 95%) выводится почками в неизменном виде. После однократного приема внутрь 50-70% выводится в течение 24 ч. Гидрохлоротиазид определяется в моче через 60 мин после приема внутрь. Период полувыведения составляет 5-6 ч. Гидрохлоротиазид в небольших количествах выводится с грудным молоком.

**Рамиприл+ Гидрохлоротиазид**

Одновременный прием рамиприла и гидрохлоротиазида не влияет на биодоступность каждого из компонентов. Можно считать, что фиксированная комбинация 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в форме таблеток биологически эквивалентна приему 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида в форме капсул по отдельности.

**Показания к применению**

Лечение эссенциальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к рамиприлу и другим ингибиторам АПФ, к гидрохлоротиазиду и другим тиазидным диуретикам, сульфонамидам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата. Ангионевротический отек в анамнезе.

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Гемодиализ.

Гемодинамически значимый двухсторонний или односторонний стеноз почечной артерии или стеноз почечной артерии одной функционально активной почки.

Нарушения электролитного баланса, которые могут усугубиться после лечения препаратом Ко-Рамас™ (такие как гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия).

Тяжелая печеночная недостаточность.

Второй и третий триместры беременности.

Период лактации.

**Особые указания**

Препарат Ко-Рамас™ необходимо принимать под постоянным наблюдением врача.

**Специальные группы больных**

**Беременность**

В период беременности не следует начинать лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II (AIRAs) или ингибиторами АПФ (такими как рамиприл). Если лечение ингибиторами АПФ/ AIRAs не является необходимым условием, пациентки, планирующие беременность, в период беременности должны принимать лечение альтернативными антигипертензивными средствами, безопасность применения которых доказана у беременных женщин. В случае подтвержденной беременности лечение ингибиторами АПФ/AIRAs следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение.

**Пациенты с риском гипертензии**

У пациентов с гипертиреоидной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой препарат следует применять с осторожностью. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, или при первом повышении дозы возможна значительная острая гипотензия, связанная с почечной недостаточностью и ингибиторами АПФ. При начальных дозах или при первом повышении дозы следует тщательно контролировать АД вплоть до стабилизации степени гипотензии.

**Хирургическое вмешательство**

Применение ингибиторов АПФ типа рамиприла, по возможности, рекомендуется прекратить за 1 день до хирургического вмешательства.

**Пациенты с риском гипотензии**

В начале лечения требуется тщательный врачебный контроль за пациентами с высоким риском развития значительной гипотензии (например, при гемодинамически значимом стенозе коронарных и мозговых сосудов).

**Первичный гиперальдостеронизм**

Использование комбинации рамиприл+гидрохлоротиазид при первичном гиперальдостеронизме не является методом выбора. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом при использовании комбинации рамиприл+гидрохлоротиазид необходим тщательный контроль уровня калия в плазме.

**Контроль функции почек**

Рекомендуется контроль функции почек и коррекция дозы на первой неделе лечения. Ниже перечислены состояния, при которых требуется особенно тщательный контроль:

- сердечная недостаточность
- реноваскулярная гипертензия, включая гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной

артерии

-нарушение функции почек

-трансплантация почек.

**Почечная недостаточность**

Применение тиазидов на фоне почечной недостаточности может вызвать уремию. Применение лекарственных средств при почечной недостаточности может вызвать кумулятивный эффект. При прогрессировании почечной недостаточности, характеризующейся повышением уровня небелкового азота, следует рассмотреть вопрос о значимости лечения и, при необходимости, прекратить прием диуретиков.

**Нарушения водно-электролитного баланса**

У любого пациента, получающего лечение диуретиками, необходимо периодически определять содержание электролитов в сыворотке крови. Тиазиды, в т.ч. гидрохлоротиазид, могут вызвать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический аikalоз). Хотя использование тиазидов может привести к развитию гипокалиемии, при одновременном приеме рамиприла возможно уменьшение степени выраженности гипокалиемии, вызванной диуретиками. Вероятность развития гипокалиемии наиболее высока при циррозе печени, при повышенном диурезе, при неадекватном приеме электролитов, а также на фоне лечения кортикостероидами и АКГТ. Первый контроль уровня калия необходимо провести также на первой неделе лечения. При гипокалиемии следует провести соответствующую коррекцию. Возможно развитие гипонатриемии. Так как первоначальное снижение концентрации натрия в плазме крови может проходить бессимптомно, необходим регулярный контроль этого показателя. Особенно часто такой контроль следует проводить у пожилых и у пациентов с циррозом печени. Было показано, что тиазиды увеличивают почечную экскрецию магния, что может привести к снижению уровня магния в крови.

**Гиперкальциемия**

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в т.ч. Ко-Рамас™, наблюдается гиперкальциемия. К группе риска развития гиперкальциемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты старше 70 лет, с неконтролируемым сахарным диабетом или принимающие калийсодержащие солезаменители, калийсберегающие диуретики, а также те пациенты, которые принимают иные лекарственные средства, способные повысить уровень калия в сыворотке или вызвать подобные состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз).

**Гепатическая энцефалопатия**

При лечении диуретиками, в т.ч. гидрохлоротиазидом, водно-электролитный дисбаланс на фоне нарушения функции печени может стать причиной гепатической энцефалопатии; в этом случае следует немедленно прекратить лечение.

**Гиперкальциемия**

Гидрохлоротиазид может вызвать гиперкальциемию, стимулируя реабсорбцию кальция в почках, что, в свою очередь, может оказать влияние на обледование функции паращитовидной железы.

**Ангионевротический отек**

Если в период лечения развился ангионевротический отек, прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, гортани или глотки. В случае фатального риска ангионевротического отека необходимо принять меры неотложной терапии, включая введение эпинефрина/адреналина (подожки но и внутривенно медленно), а также тщательно контролировать ЭКГ и АД. Пациент должен находиться под наблюдением врача вплоть до полного и стойкого исчезновения симптоматики, по крайней мере, 12-24 часа.

**Кишечник**

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии ангионевротического отека слизистой кишечника. У этих пациентов отмечается абдоминальная боль (возможны тошнота или рвота), в некоторых случаях также наблюдается отек лица. После прекращения приема ингибиторов АПФ симптомы ангионевротического отека слизистой кишечника проходят.

**Анафилактические реакции при десенсибилизации**

Применение ингибиторов АПФ на фоне десенсибилизирующей терапии повышает риск развития и степень тяжести анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены. Если воздержаться от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации, подобных реакций можно избежать.

**Нейтропения/агранулоцитоз**

Сообщалось, что в редких случаях могут развиваться нейтропения/агранулоцитоз, а также миелодепрессия. В связи с возможностью развития лейкопении рекомендуется контроль количества лейкоцитов. В начале лечения, у пациентов, страдающих заболеваниями соединительной ткани (например, системной красной волчанкой или склеродермией) на фоне почечной недостаточности, а также у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, способные изменить анализ крови, рекомендуется тщательный врачебный контроль.

**Антидопинговые тесты**

Гидрохлоротиазид может дать положительную реакцию при антидопинговом контроле.

**Метаболические и эндокринные эффекты**

Терапия тиазидами может уменьшить толерантность к глюкозе. При сахарном диабете может возникнуть необходимость подбора дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств. Терапия тиазидами может вызвать проявление латентного сахарного диабета. С терапией тиазидами диуретиками связывают увеличение уровней холестерина и триглицеридов. У некоторых пациентов, получающих тиазидные диуретики, могут наблюдаться гиперурикемия или проявления подагры.

**Кашель**

Сообщалось, что прием ингибиторов АПФ может сопровождаться кашлем. Характерно, что кашель является непродуктивным и постоянным, проходит после отмены препарата. Тот факт, что кашель вызывается приемом ингибитора АПФ, следует считать его дифференциально-диагностическим признаком.

**Прочие**

Независимо от наличия в анамнезе аллергии и бронхальной астмы, у пациентов могут развиваться реакции гиперчувствительности. Сообщалось о возможности обострения течения системной красной волчанки.

Каждая доза препарата Ко-Рамас™ содержит 0,070 мг натрия (т.е. менее 23 мг); при таком количестве натрия не наблюдается каких-либо побочных реакций.

**Дополнительные данные, связанные со специальными группами больных**

**Почечная недостаточность**

Препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и пациентам, находящимся на диализе.

При почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) суточная стартовая доза рамиприлата составляет 1,25 мг. После постепенного повышения дозы рамиприлата переходя к комбинированной терапии в суточной дозе 2,5 мг рамиприлата/12,5 мг гидрохлоротиазида. Максимальная суточная доза составляет 5 мг рамиприлата/25 мг гидрохлоротиазида. Дозы 10 мг рамиприлата/12,5 мг гидрохлоротиазида и 10 мг рамиприлата/25 мг гидрохлоротиазида не назначаются в этой группе пациентов.

**Печеночная недостаточность**

Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени. При печеночной недостаточности легкой и средней степени лечение начинают под тщательным контролем врача, максимальная суточная доза составляет 2,5 мг рамиприлата. Дозы 5 мг рамиприлата/25 мг гидрохлоротиазида, 10 мг рамиприлата/12,5 мг гидрохлоротиазида и 10 мг рамиприлата/25 мг гидрохлоротиазида не назначаются в этой группе пациентов.

**Педиатрическая группа**

Не рекомендуется назначать детям и подросткам до 18 лет ввиду отсутствия достаточных данных об эффективности и безопасности препарата.

**Гериатрическая группа**

Ввиду того что у пациентов старческого возраста, а также у ослабленных пациентов частота возникновения побочных реакций выше, следует назначать более низкую стартовую дозу и постепенно ее повышать. У некоторых пожилых пациентов возможна гиперчувствительность к ингибиторам АПФ. В начале лечения рекомендуется провести исследование функции почек.

**Пациенты, получающие диуретики**

У пациентов, получающих лечение диуретиками, прием препарата Ко-Рамас™ следует начинать по крайней мере через 2-3 дня и более (в зависимости от продолжительности действия диуретика) после прекращения приема диуретиков или снижения их дозы. При невозможности прекращения приема диуретика лечение рамиприлом рекомендуется начать с минимальной дозы (1,25 мг в день), после чего перейти на стартовую суточную дозу не более 2,5 мг рамиприлата/12,5 мг гидрохлоротиазида.

**Применение во время беременности и в период лактации**

**Беременность**

**Рамиприл**

Рамиприл не применяется при беременности. По этой причине перед началом лечения следует

убедиться в отсутствии беременности. При необходимости применения ингибиторов АПФ или диуретиков следует избегать беременности. В противном случае существует риск повреждения плода.

При использовании ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности сообщалось о следующих нежелательных эффектах у плода и новорожденного: нарушение развития почек плода, гипоплазия черепа, олигогидрамнион (вероятно, вследствие дисфункции почек у плода), гипоплазия легких, контрактура конечностей, гипотензия у новорожденного, анурия, обратимая и необратимая почечная недостаточность.

**Гидрохлоротиазид**

Возникновение тромбозитопении у новорожденных, возможно, связано с приемом гидрохлоротиазида во II половине беременности. Вероятно также воздействие электролитного дисбаланса на плод.

**Лактация**

В случае необходимости применения рамиприла в период лактации, в связи с проникновением в грудное молоко рамиприла и гидрохлоротиазида в небольших количествах, следует прекратить грудное вскармливание или лечение.

**Влияние на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами**

Некоторые побочные эффекты (проявления гипотензии, такие как головокружение, чувство неустойчивости) могут негативно влиять на способность пациентов к концентрации внимания и скорость психомоторных реакций. Учитывая возможность подобных реакций (особенно выраженных в начале лечения или после увеличения дозировки) необходим индивидуальный подход к вопросу о приеме препарата при управлении потенциально опасными механизмами.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

**Недопустимые комбинации**

У пациентов, состояние которых требует проведения диализа с использованием мембран, обеспечивающих высокую интенсивность тока, прием ингибиторов АПФ на фоне диализа может способствовать возникновению тяжелых анафилактоидных реакций. При необходимости подобного лечения следует использовать мембраны другого типа или рассмотреть вопрос о назначении альтернативных антигипертензивных средств.

**Нерекомендуемые комбинации**

Использование калий содержащих солезаменителей, гепарина, калийсберегающих диуретиков и других активных веществ, способных вызвать гиперкалиемию (таких как антагонисты ангиотензина II, триметоприм, таколпимус, циклоспорин), может быть причиной повышения концентрации калия в плазме. При лечении с использованием калийсодержащих диуретиков (например, спиролактона) или калийсодержащих солезаменителей необходимо контролировать уровень калия в плазме.

**Комбинация, требующая внимания**

При одновременном применении с антигипертензивными средствами (например, с трициклическими или другими средствами, обладающими гипотензивным эффектом (например, с нитратами, антипсихотическими антидепрессантами, анестетиками, баклофеном, альфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином, а также при острой алкогольной интоксикации) следует учитывать возможность усиления антигипертензивного эффекта.

**Вазопрессорные симпатомиметики и другие средства, способные ослабить антигипертензивный эффект рамиприла (адреналин)**

Могут ослабить антигипертензивный эффект Ко-Рамас™. Рекомендуется тщательный контроль АД. Кроме того, гидрохлоротиазид может снизить эффект вазопрессорных симпатомиметиков.

**Аллопуринол, иммуносупрессоры, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие средства, способные изменить анализ крови**

Повышается риск возникновения гематологических реакций.

**Соли лития**

Ингибиторы АПФ могут уменьшить выведение лития с мочой, что, в свою очередь, может привести к увеличению концентрации лития в сыворотке крови и интоксикации литием. По этой причине следует контролировать уровень лития в сыворотке крови. Использовать комбинацию рамиприл+гидрохлоротиазид одновременно с литием не рекомендуется.

**Антидиабетические средства (инсулин) и производные сульфонилмочечины)**

Ингибиторы АПФ способны ослабить резистентность инсулина, что в единичных случаях может вызвать гипогликемию у пациентов, получающих антидиабетические средства. Гидрохлоротиазид может ослабить эффект антидиабетических средств, в связи с чем рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови в начале лечения.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (например, индометацин) и ацетилсалициловая кислота**

Возможно развитие острой почечной недостаточности или повышение концентрации калия в плазме, а также ослабление эффекта препарата Ко-Рамас™.

**Пероральные антикоагулянты**

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом возможно ослабление эффекта антикоагулянтов.

**Кортикостероиды, АКГТ (адренокортикотропный гормон), амфотерицин В, карбеноксолол, ликорис в большом количестве, слабительные средства (при длительном применении) и другие средства, способные вызвать гипокалиемию**

Повышается риска гипокалиемии.

**Сердечные гликозиды, лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, антиаритмические средства**

При электролитном дисбалансе (например, гипокалиемии, гипомagneмией) снижается антиаритмический эффект этих средств.

**Метилдопа**

Возможен гемолиз.

**Колестираминные и другие ионообменные смолы с парентеральным применением**

Замедляют всасывание гидрохлоротиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать, по крайней мере, за 1 ч до или через 4-6 ч после использования этих средств.

**Курареподобные миорелаксанты**

Возможно усиление и увеличение продолжительности действия миорелаксантов. При одновременном применении с гидрохлоротиазидом возможно повышение концентрации кальция в плазме, в связи с чем следует контролировать уровень кальция в плазме.

**Карбамазепин**

Риск гипонатриемии связан с аддитивным эффектом гидрохлоротиазида.

**Иодсодержащие рентгеноконтрастные препараты**

Дегидратация, вызванная диуретиками, включая гидрохлоротиазид, особенно при использовании иодсодержащих рентгеноконтрастных веществ в высоких дозах, увеличивает риск развития острой почечной недостаточности.

**Пенициллин**

Гидрохлоротиазид выводится дистальными канальцами и тем самым уменьшает экскрецию пенициллина.

**Хинин**

Гидрохлоротиазид может уменьшить выведение хинина.

**Алкоголь**

Рамиприл может увеличить степень вазодилатации и тем самым усилить действие алкоголя.

**Соли**

Использование соли в больших количествах с пищей может ослабить антигипертензивный эффект препарата Ко-Рамас™.

**Влияние на лабораторные исследования**

Исследование функции паращитовидной железы: Стимуляция гидрохлоротиазидом почечной реабсорбции кальция может вызвать гиперкальциемию, что следует учитывать при исследовании функции паращитовидной железы.

**Способ применения и дозы**

Таблетки Ко-Рамас™ принимают внутрь. Обычно рекомендуется суточную дозу принимать 1 раз утром. 1 таблетку целиком запивают достаточным количеством воды (примерно ½ стакана) независимо от приема пищи.

Режим дозирования зависит от желаемого антигипертензивного эффекта и переносимости препарата пациентом.

Обычная начальная доза: 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлоротиазида в день. При необходимости дозу можно увеличивать с интервалом 2-3 недели.

Максимальная допустимая суточная доза составляет 10 мг рамиприла/50 мг гидрохлоротиазида.

Обычно после приема 2,5 мг рамиприла/12,5 мг гидрохлоротиазида – 5 мг рамиприлата/25 мг гидрохлоротиазида в день удается достичь гипотензивного понижения АД.

**Побочные действия**

Побочные реакции, возможные во время приема рамиприла и гидрохлоротиазида, других ингибиторов АПФ или соответствующих диуретиков, перечислены ниже (в зависимости от частоты возникновения). Частота возникновения: 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); с неизвестной частотой (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

**Со стороны кровотоковой и лимфатической системы**

*нечасто:* лейкопения, эритропения, снижение концентрации гемоглобина, гемолитическая анемия, тромбоцитопения;  
*с неизвестной частотой:* миелодепрессия, нейтропения, включая агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия, гемоконцентрация (сгущение крови).

**Со стороны иммунной системы**

*с неизвестной частотой:* анафилактические или анафилактоидные реакции к рамиприлу или гидрохлоротиазиду, повышение титра антиядерных антител.

**Со стороны обмена веществ и питания**

*часто:* декомпенсация сахарного диабета, снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации глюкозы и мочевой кислоты в крови, обострение подагры, увеличение уровней холестерина и/или триглицеридов (связанное с гидрохлоротиазидом);

*нечасто:* анорексия, снижение аппетита, гипокалиемия, жажда, связанная с гидрохлоротиазидом;