



Инструкция  
(для пациентов)

по медицинскому применению препарата  
**ТРИТАЦЕ® ПЛЮС/ TRITACE® PLUS**

*Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш, прежде чем начать приём препарата. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом. Этот препарат предназначен для Вас. Не следует передавать его другим людям. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас. Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться прочитать его ещё раз.*

**Торговое название препарата:** Тритаце® Плюс/ Tritace® Plus

**Международное непатентованное название:** рамиприл + гидрохлоротиазид / ramipril + hydrochlorothiazide.

**Форма выпуска:** таблетки.

#### Состав

В одной таблетке **Тритаце® Плюс 10 мг/12,5 мг** содержится:

*активные вещества:* рамиприл – 10 мг, гидрохлоротиазид – 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза (E464), целлюлоза микрокристаллическая (E460), крахмал кукурузный прежелатинизированный, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), натрия стеарил фумарат.

В одной таблетке **Тритаце® Плюс 10 мг/25 мг** содержится:

*активные вещества:* рамиприл – 10 мг, гидрохлоротиазид – 25 мг;

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза (E464), целлюлоза микрокристаллическая (E460), крахмал кукурузный прежелатинизированный, краситель железа оксид красный (E172), натрия стеарил фумарат.

#### Описание

**Тритаце® Плюс 10 мг/12,5 мг:** продолговатые таблетки оранжевого цвета с риской с обеих сторон. Верхний штамп: 42/AV. Нижний штамп: отсутствует. Возможно наличие вкраплений более тёмного цвета.

**Тритаце® Плюс 10 мг/25 мг:** продолговатые таблетки розового цвета с риской с обеих сторон. Верхний штамп: 39/AV. Нижний штамп: отсутствует. Возможно наличие вкраплений более тёмного цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ и диуретики.

**Код АТХ:** C09BA05.

#### Показания к применению

Данный препарат показан для лечения артериальной гипертензии у пациентов, для которых подходит такая комбинированная терапия.

Данный препарат не предназначен для начальной терапии (см. *Способ применения и дозы*). У пациентов, которые начали прием рамиприла и мочегонных средств одновременно, возможно развитие симптоматической гипотензии.

Титрация дозы должна проводиться для каждого лекарственного компонента в отдельности. Если индивидуальная доза препаратов и частота приема определены во время титрации, соответствуют комбинированной форме, то для лечения пациента

может быть более удобным использование Тритаце Плюс. Если в ходе поддерживающей терапии потребуется корректировка дозы, то лечение лучше проводить с отдельными лекарственными компонентами.

При применении Тритаце Плюс следует учитывать возможность развития ангионевротического отека (см. *Противопоказания и Особые указания и предосторожности применения. Иммунная система. Ангионевротический отек*).

*Пожилые пациенты (>65 лет)*

Клинические данные о применении препарата пациентами старше 65 лет ограничены (см. *Особые указания и предосторожности применения*).

*Дети (<18 лет)*

Безопасность и эффективность Тритаце Плюс у детей не изучена, применение у данной возрастной группы пациентов не рекомендовано (см. *Особые указания и предосторожности применения*).

### **Противопоказания**

Тритаце Плюс (рамиприл и гидрохлоротиазид) противопоказан:

- пациентам с повышенной чувствительностью к рамиприлу или любому другому ингибитору АПФ, гидрохлоротиазиду, любому тиазидному диуретику, сульфонидам или любому другому из компонентов препарата (см. *Способ применения и дозы и Состав*).

В связи с тем, что в состав препарата входит ингибитор АПФ, Тритаце Плюс противопоказан:

- пациентам с ангионевротическим отеком в анамнезе (см. *Меры предосторожности. Ангионевротический отек*);
- одновременно с сакубитрилом / валсартаном (см. *Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия*). Не начинать лечение препаратом Тритаце Плюс пока сакубатрил/валсартан не будет выведен из организма. В случае перехода с Тритаце Плюс на сакубитрил/валсартан, лечение сакубитрилом/валсартаном не начинать, пока Тритаце Плюс не будет выведен из организма.
- во время беременности и грудного вскармливания (см. *Меры предосторожности. Беременные и кормящие женщины*).
- пациентам с гемодинамически значимым двусторонним стенозом почечных артерий или односторонним стенозом в одной почке
- пациентам с гипотензивными и гемодинамически нестабильными состояниями

Следует избегать одновременного использования ингибиторов АПФ и экстракорпоральных процедур, в ходе которых возможен контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, поскольку это может приводить к тяжелым анафилактическим реакциям (см. *Особые указания и предосторожности применения, Иммунные реакции*). Такие экстракорпоральные процедуры включают диализ или гемофильтрацию с некоторыми (полиакрилонитрильными) мембранами с высокой плотностью потока, а также аферез липопротеинов низкой плотности с сульфатом декстрана.

Одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов АТII с Алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) противопоказано (см. *Меры предосторожности, Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и Почечная функция, и Взаимодействие с другими*

лекарственными средствами, Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР) в сочетании с алискиренсодержащими препаратами).

Ввиду того, что в состав Тритаце Плюс входит гидрохлоротиазид, препарат противопоказан:

- пациентам с анурией.
- пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела (тяжелое нарушение почечной функции) и гемодиализным пациентам.
- пациентам с тяжелым нарушением печеночной функции.
- пациентам с клинически значимыми электролитными расстройствами, которые могут ухудшаться при лечении Тритаце Плюс (например, гипокалиемия, гипонатриемия или гиперкальциемия).

### Способ применения и дозы

#### Общая информация

- Дозирование носит индивидуальный характер.
- Тритаце Плюс (рамиприл/гидрохлоротиазид) не предназначен для начальной терапии.
- Дозу Тритаце Плюс подбирают в ходе титрации отдельных компонентов.
- Особое внимание уделяется пациентам, находящимся на диализе.

<b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Рекомендуемая доза и корректировка дозы

#### Взрослые

Дозу подбирают индивидуально в зависимости от состояния пациента (см. *Меры предосторожности*) и контроля артериального давления.

Таблетки Тритаце Плюс 10 мг/12,5 мг и таблетки Тритаце Плюс 10 мг/25 мг принимают по одной таблетке в день. Максимальная разрешенная суточная доза составляет 10 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида.

#### **Дозы для пожилых пациентов**

Следует снизить начальные дозы, и последующая коррекция дозы должна быть более плавной ввиду большей вероятности нежелательных эффектов, особенно у очень старых или ослабленных пациентов (см. *Меры предосторожности*).

#### **Дозы для пациентов с нарушением функции почек**

Умеренное нарушение почечной функции (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела):

У пациентов с умеренным нарушением почечной функции лечение начинают с монотерапии рамиприлом в дозе 1,25 мг/сут. Затем постепенно повышают дозу рамиприла, лечение комбинацией начинают с суточной дозы 2,5 мг рамиприла / 12,5 мг гидрохлоротиазида. Максимальная разрешенная суточная доза: 5 мг рамиприла / 25 мг гидрохлоротиазида (таким пациентам нельзя назначать Тритаце Плюс 10 мг / 12,5 мг и Тритаце Плюс 10 мг / 25 мг).

Тритаце Плюс противопоказан пациентам с тяжелым нарушением почечной функции (клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и гемодиализным пациентам (см. *Противопоказания*).

#### **Дозы для пациентов с нарушениями функции печени**

Легкое или умеренное нарушение печеночной функции: У пациентов с легким или

умеренным нарушением печеночной функции лечение Тритаце Плюс следует начинать только под строгим врачебным наблюдением; максимальная суточная доза составляет 2,5 мг рамиприла / 12,5 мг гидрохлоротиазида. Использование Тритаце Плюс 5 мг / 25 мг, 10 мг / 12,5 мг и 10 мг / 25 мг у таких пациентов запрещено.

Тритаце Плюс противопоказан пациентам с тяжелым нарушением печеночной функции (см. *Противопоказания*).

#### **Дозы для пациентов, получавших лечение диуретиками**

У пациентов получавших лечение диуретиками следует рассмотреть вариант отмены используемого диуретика по меньшей мере за 2 - 3 дня или еще ранее (в зависимости от продолжительности действия диуретика) до начала лечения Тритаце Плюс или по крайней мере снизить дозу диуретика. В случае невозможности отмены терапии диуретиком лечение следует начинать с использования наименьшей возможной дозы рамиприла (1,25 мг/сут.) в виде свободной комбинации. Впоследствии рекомендуется произвести замену на начальную суточную дозу не более 2,5 мг рамиприла / 12,5 мг гидрохлоротиазида.

#### **Пропущенные дозы**

Если доза лекарственного препарата пропущена, её следует принять как можно скорее. Однако, если факт пропуска дозы обнаружится на момент близкий ко времени приёма следующей дозы, то тогда следует не принимать пропущенную дозу, а следовать схеме регулярного дозирования. **Не следует удваивать дозу!**

#### **Способ применения**

Таблетки Тритаце Плюс нужно принимать, запивая достаточным количеством жидкости (около половины стакана). Таблетки нельзя разжевывать и раскусывать. Обычно, рекомендуется принимать всю суточную дозу в утреннее время за один раз. Пища не оказывает значительного влияния на лечебные эффекты препарата Тритаце Плюс.

#### **Меры предосторожности**

##### ***Важные предостережения и меры предосторожности***

Ингибиторы АПФ в случае приёма их во время беременности могут причинить вред развивающемуся плоду и даже вызывать его гибель (см. *Особые указания. Особые группы пациентов. Беременность*). В случае беременности следует как можно скорее отменить прием Тритаце Плюс (рамиприл и гидрохлоротиазид).

#### **Общие**

##### **Кашель**

Описан сухой, персистирующий кашель, обычно, исчезающий только после отмены приема Тритаце Плюс. Он, вероятно, связан с приёмом рамиприла - ингибитора АПФ, входящего в состав препарата. Такую вероятность нужно учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля (см. *Нежелательные реакции. Эффекты, выявленные во время клинических исследований*).

##### **Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)**

Имеются данные, указывающие на то, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), например, рамиприла, входящего в состав Тритаце Плюс, или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) совместно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом (1 и 2 типа) и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) повышает риск гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции, включая почечную недостаточность. В связи с этим таким пациентам противопоказано

использование Тритаце Плюс совместно с алискиренсодержащими препаратами (см. *Противопоказания*).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II, или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией. В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Кроме того, использование ингибиторов АПФ, включая входящего в состав Тритаце Плюс рамиприла, совместно с другими средствами, блокирующими РАС, например, БАР, или алискиренсодержащими препаратами, в принципе не рекомендуется и у других пациентов, поскольку такое лечение связано с увеличением частоты тяжелой гипотензии, почечной недостаточности и гиперкалиемии.

### **Немеланомный рак кожи**

В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального регистра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) [базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)] после применения более высоких суммарных доз гидрохлоротиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может выступать в качестве возможного механизма развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и о незамедлительном предоставлении сообщений о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть необходимость применения гидрохлоротиазида (см. раздел *Нежелательные реакции*).

### ***Сердечно-сосудистая система***

#### **Стеноз аорты**

Существует теоретическое предположение о том, что у пациентов с аортальным стенозом может быть повышен риск снижения коронарной перфузии во время лечения вазодилататорами, потому что у них не развивается выраженного снижения постнагрузки.

#### **Гипотензия**

Отмечались случаи симптоматической гипотензии после приема рамиприла, обычно после первой или второй дозы или после ее повышения. Развитие гипотензии более вероятно у пациентов с уменьшенным объемом жидкости вследствие терапии диуретиками, диетарного ограничения на использование соли, диализа, диареи, рвоты или других состояний, при которых следует ожидать значительной активации ренин-ангиотензиновой системы, например, у пациентов с тяжелой, и в особенности со злокачественной гипертензией, у пациентов с гемодинамически значимым нарушением оттока из левого желудочка (например, стеноз клапана аорты) или пациентов с гемодинамически значимым стенозом почечной артерии.

У пациентов с ишемической болезнью сердца или нарушениями мозгового кровообращения чрезмерное снижение артериального давления может приводить к инфаркту миокарда или острым нарушениям мозгового кровообращения (см. *Нежелательные реакции*).

Вследствие этого риска лечение Тритаце Плюс у таких пациентов следует начинать под тщательным медицинским наблюдением. За такими пациентами следует внимательно следить в течение первых недель лечения и при любом повышении дозы Тритаце Плюс. У пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью в сочетании с почечной недостаточностью или без нее лечение ингибиторами АПФ может вызывать чрезмерную гипотензию и может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, а в редких случаях – острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом.

В целом, перед началом лечения рекомендуется устранить дегидратацию, гиповолемию и солевое истощение (хотя следует учитывать, что у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры должны быть тщательно оценены в связи с риском объемной перегрузки). Если эти состояния приобретают клиническую значимость, начало или продолжение лечения рамиприлом может проводиться только в случае принятия надлежащих мер по профилактике чрезмерного снижения артериального давления и ухудшения почечной функции.

В случае развития гипотензии пациента следует поместить в лежачее положение и при необходимости сделать внутривенную инфузию 0,9 % раствора хлорида натрия. Временная гипотензивная реакция не обязательно является противопоказанием к дальнейшему применению. Обычно прием препарата может быть без проблем продолжен после повышения артериального давления за счет увеличения объема жидкости в организме у гипертензивных пациентов. Однако следует рассмотреть целесообразность применения меньших доз Тритаце Плюс. У пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, следует рассмотреть целесообразность отмены Тритаце Плюс (см. *Нежелательные реакции*).

Тритаце Плюс может снижать бдительность и/или время реакции пациента, особенно в начале лечения. Пациентов следует предупредить о важности сообщения о предобморочных состояниях, особенно в первые дни лечения Тритаце Плюс. Пациентов необходимо проинформировать, что в случае развития настоящего обморока им следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Всех пациентов следует предупреждать о том, что усиленное потоотделение и дегидратация могут привести к чрезмерному снижению артериального давления из-за уменьшения объема циркулирующей крови. Другие причины снижения объема, например, рвота и понос тоже могут вызвать падение артериального давления; необходимо посоветовать пациентам в таких случаях обращаться за консультацией к своему лечащему врачу.

### **Гематология**

#### **Нейтропения и агранулоцитоз**

Ингибиторы АПФ могут вызвать нейтропению и угнетать костный мозг. Было

зарегистрировано несколько случаев агранулоцитоза, нейтропении и лейкопении, в которых нельзя исключить причинную связь с рамиприлом (см. *Нежелательные реакции. Эффекты, выявленные в постмаркетинговый период*). По имеющемуся опыту применения препарата частота этого явления редкая.

Развитие гематологических реакций на применение ингибиторов АПФ более вероятно у пациентов с нарушенной функцией почек и у пациентов с сопутствующим коллагеновым заболеванием (например, эритематозная волчанка или склеродерма), а также у пациентов, получающих лечение другими средствами, способными вызывать изменение гематологической картины.

В этих случаях рекомендуется более частый мониторинг количества лейкоцитов, особенно в случае пациентов с коллагенозом сосудов и/или заболеваниями почек (см. *Меры предосторожности. Наблюдение и лабораторные анализы. Гематологический контроль*).

Следует предупредить пациентов незамедлительно сообщать своему лечащему врачу о появлении у них каких-либо признаков инфекционного заболевания (например, воспаление горла, повышение температуры), так как последние могут быть признаками нейтропении (см. *Нежелательные реакции. Эффекты, выявленные в постмаркетинговый период*).

#### **Печень и желчевыводящие пути**

Во время лечения ингибиторами АПФ у пациентов с уже имеющимися изменениями печени (а также без них) описано развитие гепатита (гепатоцеллюлярного и/или холестатического), повышение активности ферментов печени и/или уровня билирубина в сыворотке (см. *Нежелательные реакции. Эффекты, выявленные в постмаркетинговый период*). В большинстве случаев изменения были обратимыми при отмене препарата.

В редких случаях ингибиторы АПФ, в том числе рамиприл, были связаны с симптомокомплексом, который начинался с холестатической желтухи и переходил в фульминантный некроз печени, и иногда приводил к смерти. Патогенетический механизм этого явления неясен. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, должны прекратить приём препарата и получить соответствующую медицинскую помощь в случае развития у них желтухи или выраженного повышения уровня ферментов печени.

Необходимо посоветовать пациентам обратиться к своему лечащему врачу в случае развития у них симптомов, указывающих на вероятную связь с нарушением функции печени. Сюда относятся «симптомы типа вирусных», возникающие в первые недели или месяцы лечения (такие как высокая температура, плохое самочувствие, мышечные боли, сыпь или аденопатия, и которые могут быть возможными индикаторами реакций повышенной чувствительности), и боли в животе, тошнота или рвота, потеря аппетита, желтуха, зуд или другие необъяснимые симптомы, если возникают в ходе лечения (см. *Нежелательные реакции. Эффекты, выявленные в постмаркетинговый период*).

Если у пациента, принимающего Тритаце Плюс, возникнут какие-либо необъяснимые симптомы, в частности, в первые недели или месяцы лечения, рекомендуется провести полный анализ функции печени и другие необходимые обследования. В некоторых случаях может потребоваться отмена Тритаце Плюс.

У пациентов с нарушением функции печени или с прогрессирующим заболеванием печени применение тиазидов требует осторожности, так как минимальные изменения в водно-электролитном равновесии могут спровоцировать печёночную кому. Контролируемые клинические исследования с участием пациентов циррозом и/или с

дисфункцией печени не проводились. С особой осторожностью следует применять Тритаце Плюс у пациентов с уже существующими нарушениями печени. Таким пациентам ещё до назначения препарата следует провести анализы исходного состояния печени и строго контролировать ответную реакцию и метаболические эффекты.

### **Иммунная система**

#### **Ангионевротический отек – голова и шея**

Ангионевротический отек был зарегистрирован у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в т.ч. рамиприлом. Ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу. В случае развития стридорозного дыхания или ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка или голосовой щели следует незамедлительно прекратить приём Тритаце Плюс и оказать пациенту соответствующую неотложную медицинскую помощь и обеспечить строгое наблюдение до тех пор, пока не исчезнет отёк. В случаях, когда отёк ограничивается лицом и губами, такое состояние обычно разрешается без лечения, тем не менее для снятия симптомов могут быть полезны антигистаминные средства. При распространении отёка на язык, голосовую щель или глотку возможна обструкция дыхательных путей, в таких случаях необходимо безотлагательно начать соответствующее лечение (в том числе - но не только - подкожно 0,3-0,5 мл 1:1000 раствора адреналина).

Ангионевротический отек, в т.ч. отёк гортани может последовать, главным образом, после первой дозы Тритаце Плюс. Следует заранее предупредить об этом пациентов и призвать их немедленно сообщать врачу о подозрительных признаках и симптомах, указывающих на ангионевротический отек, таких как отёк лица, конечностей, глаз, губ, языка, затруднение при глотании или дыхании. Им следует незамедлительно прекратить приём Тритаце Плюс и обратиться к своему лечащему врачу.

#### **Ангионевротический отек – желудочно-кишечный**

Интестинальный ангионевротический отек был зарегистрирован у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ. Такие пациенты жаловались на боли в области живота (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях также наблюдался отёк лица. Симптомы интестинального ангионевротического отека разрешались после отмены приема ингибитора АПФ (см. *Нежелательные реакции. Эффекты, выявленные в постмаркетинговый период. Иммунная система*).

Зарегистрировано, что у чернокожих пациентов ангионевротический отек, связанный с терапией ингибитором АПФ, встречается чаще, чем у представителей других рас.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с терапией ингибитором АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека во время приёма ингибитора АПФ (см. *Противопоказания*).

#### **Анафилактоидные реакции на ингибиторы АПФ**

Анафилактоидные реакции были зарегистрированы у пациентов, находящихся на диализе с применением высоко проточных мембран (например, полиакрилонитрил, т.е. ПАН) и одновременно получавших ингибитор АПФ. В случае появления таких симптомов, как тошнота, спазмы в животе, чувство жжения, ангионевротический отек, одышка и тяжёлая форма гипотензии следует немедленно прекратить диализ. Антигистаминные препараты не снимают эти симптомы. В случае таких пациентов следует рассмотреть вопрос о применении другого типа диализирующих мембран или антигипертензивных средств другого класса.

В редких случаях у пациентов, получавших ингибитор АПФ во время афереза



липопротеинов низкой плотности, проводившегося с помощью сульфата декстрана, развивались угрожавшие жизни пациента анафилактоидные реакции. Этим реакциям удавалось избежать с помощью временного прекращения терапии ингибитором АПФ перед проведением каждого очередного афереза.

Получены отдельные сообщения о пациентах с продолжительными жизнеугрожающими анафилактоидными реакциями, возникавшими во время десенсибилизирующего лечения ядом гименоптер (например, пчёл, ос). У некоторых пациентов этим реакциям удавалось избежать, если ингибиторы АПФ временно отменяли на срок, продолжительностью не менее 24 часов, но при преднамеренном повторном введении реакции возобновлялись.

### **Ангионевротический отек**

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл, отмечались случаи ангионевротического отека (см. раздел *Нежелательные реакции*). Риск ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, который может сопровождаться нарушением функции дыхания) может повышаться при сопутствующем лечении препаратами, которые могут вызывать ангионевротический отек, как, например, ингибиторы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или ингибиторы неприлизина (НЕП) (такие как рацекадотрил).

Совместное применение рамиприла и сакубитрила / валсартана противопоказано в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел *Противопоказания и Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия*).

Повышенный риск ангионевротического отека возможен при совместном использовании с другими препаратами, способными вызывать ангионевротический отек (см. *Противопоказания и Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия*).

### **Повышенная чувствительность к тиазидным диуретикам**

Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду возможны, независимо от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы.

Зарегистрирована возможность обострения или активации системной красной волчанки у пациентов, принимавших гидрохлоротиазид.

### **Метаболизм**

Тиазиды, в т.ч. ГХТ, могут вызвать нарушения водного или электролитного равновесия (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз).

Возможно развитие гиперурикемии или острого приступа подагры у некоторых пациентов на тиазидной терапии.

Тиазидные диуретики могут снижать уровень связанного с протеином йода, не вызывая признаков дисфункции щитовидной железы.

Было продемонстрировано, что тиазиды увеличивают выведение магния, что может привести к гипомагниемии.

Тиазидные диуретики могут снизить выведение кальция с мочой. Тиазиды могут вызвать временное и небольшое повышение уровня кальция в сыворотке при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Прежде, чем проводить анализы функции паращитовидной железы, следует отменить прием тиазидов.

Диуретическая терапия тиазидами может сопровождаться повышением уровней холестерина, триглицеридов и глюкозы.

Может потребоваться корректировка дозы инсулина и оральных гипогликемических средств. Во время проведения тиазидной терапии латентный сахарный диабет может принять клинически явную форму.

Назначение ингибиторов АПФ пациентам, страдающим диабетом, может усилить эффект инсулина и оральных гипогликемических средств с понижением уровня глюкозы в крови (см. *Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*).

В ходе клинических исследований повышенные концентрации калия в сыворотке (более 5,7 мэкв/л) наблюдались, приблизительно, у 1 % пациентов с гипертензией, принимавших ингибитор АПФ рамиприл. Чаще всего это были изолированные показатели, которые нормализовались, несмотря на продолжение лечения. К факторам риска развития гиперкалиемии относится почечная недостаточность, сахарный диабет и одновременное применение средств для лечения гипокалиемии или других лекарственных препаратов, связанных с повышением содержания калия в сыворотке (см. *Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*).

Следует предупреждать пациентов не применять солезаменители, содержащие калий, без предварительной консультации с лечащим врачом.

### ***Офтальмологические реакции***

#### **Острая миопия и/или вторичная острая закрытоугольная глаукома**

Гидрохлоротиазид относится к классу сульфонамидов. Сульфонамид и его производные могут вызывать идиосинкратическую реакцию, которая может привести к развитию вторичной острой закрытоугольной глаукомы и/или острой миопии. Симптомы могут включать внезапное снижение четкости зрения или боль в глазах и обычно развиваются в течение от нескольких часов до нескольких недель с начала приема препарата. Нелеченая острая закрытоугольная глаукома может привести к перманентной потере зрения.

Первичной лечебной мерой является как можно скорейшее прекращение приема препарата. В случае неудовлетворительного контроля внутриглазного давления следует рассмотреть целесообразность использования срочных медицинских или хирургических процедур. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать наличие в анамнезе аллергии к сульфонамидам или пенициллину (см. раздел Нежелательные реакции).

### ***Предоперационные состояния***

#### **Хирургия и анестезия**

Тритаце Плюс может блокировать образование ангиотензина-II, которое возникает в ответ на компенсаторное высвобождение ренина, у пациентов при хирургическом вмешательстве или анестезии, проводимых с применением препаратов, вызывающих гипотензию. Если развивается гипотензия, которую считают обусловленной этим механизмом, её можно корректировать с помощью восполнения объёма.

Тиазиды могут усилить ответную реакцию на тубокурарин.

Следует предупреждать пациентов о необходимости проинформировать своего лечащего врача о том, что они принимают ингибитор АПФ, если пациентам будут проводить хирургическую операцию или анестезию.

### ***Почки***

Вследствие подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у чувствительных пациентов наблюдали изменения функции почек. У пациентов, почечная функция которых зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например, у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии, односторонним стенозом почечной артерии единственной почки или с тяжёлой застойной сердечной недостаточностью, лечение средствами, подавляющими эту систему, сопровождалось развитием олигурии, прогрессирующей азотемии и, в редких случаях, острой почечной недостаточности и/или смертельным исходом. У чувствительных пациентов одновременное применение диуретического препарата может повысить риск.

Применение Тритаце Плюс предполагает соответствующую оценку состояния функции почек пациента.

Использование ингибиторов АПФ – включая входящего в состав Тритаце Плюс рамиприла – или БАР в сочетании с алискиренсодержащими препаратами противопоказано пациентам с умеренным или тяжёлым нарушением почечной функции (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. *Противопоказания и Нежелательные реакции, Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами АПФ или БАР в сочетании с алискиренсодержащими препаратами*).

Тритаце Плюс следует использовать с осторожностью в случае пациентов с почечной недостаточностью, так как им могут потребоваться сниженные дозы или менее частые дозы (см. Способ применения и дозы). Тщательный контроль почечной функции в ходе лечения следует проводить точно так же, как при почечной недостаточности (см. *Особые указания и предосторожности применения. Наблюдение и лабораторный анализы. Контроль функции почек*).

Тиазиды могут быть непригодны для пациентов с нарушением функции почек, они неэффективны при показателях креатинина  $\leq 30$  мл/мин (умеренная или тяжёлая формы почечной недостаточности).

Гидрохлортиазид может способствовать развитию или усиливать азотемию. Кумулятивные эффекты препарата возможны у пациентов с нарушением почечной функции. Если усиливающиеся азотемия и олигурия развиваются во время лечения тяжёлого прогрессирующего заболевания почек, мочегонную терапию необходимо прекратить.

### **Особые группы пациентов**

#### **Беременные женщины**

Ингибиторы АПФ могут вызывать заболевание и гибель плода или новорожденного, если назначаются беременным женщинам. Несколько десятков случаев в разных странах были описаны в литературе. В случае беременности Тритаце Плюс следует отменить как можно скорее.

Детям с внутриутробной экспозицией ингибиторами АПФ в анамнезе необходимо строгое наблюдение для выявления гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Если развивается олигурия, следует уделить внимание поддержанию давления крови и почечной перфузии. Может потребоваться обменная трансфузия или диализ в качестве средства для разрешения гипотензии и/или восстановления нарушенной почечной функции; тем не менее, имеющийся небольшой опыт по проведению этих процедур не сопровождался существенным клиническим результатом. Остаётся неизвестным, можно ли с помощью гемодиализа удалить из организма рамиприл и рамиприлат.

Поскольку применение Тритаце Плюс во время беременности может причинить вред развивающемуся плоду или даже вызвать его гибель, следует посоветовать родителям,

чтобы они незамедлительно сообщили лечащему врачу о наступлении беременности.

### **Женщины в период грудного вскармливания**

При приёме внутрь одной 10 мг дозы рамиприла количество рамиприла и его метаболитов в грудном молоке было неопределяемым. Но поскольку многократные дозы могут вызвать снижение концентрации молока, которая при однократных дозах непредсказуема, и поскольку тиазиды проникают в грудное молоко, Тритаце Плюс нельзя назначать кормящим женщинам (см. *Фармакологические свойства. Фармакокинетика. Особые группы пациентов. Женщины в период грудного вскармливания*).

### **Педиатрия**

Безопасность и эффективность Тритаце® Плюс у детей не установлена, поэтому применение препарата у детей не рекомендуется.

### **Пожилой возраст**

Вследствие уменьшения сердечно-сосудистых резервов у пожилых (> 65 лет) возможна повышенная чувствительность.

### **Контроль и лабораторные анализы**

#### **Гематология**

Необходимо уделять внимание периодическому контролю числа лейкоцитов периферической крови, чтобы выявить возможную лейкопению, обусловленную рамиприлом, входящим в состав Тритаце Плюс. Более частый контроль рекомендуется проводить в начальной фазе лечения и у пациентов с нарушением функции почек, у пациентов с сопутствующим коллагенозами (например, красной волчанкой, склеродермой) и у пациентов, проходящих лечение другими лекарственными препаратами, способными вызывать изменения в картине крови (см. *Меры предосторожности. Гематология. Нейтропения и агранулоцитоз*).

#### **Метаболизм**

Необходим соответствующий контроль электролитов и сахара крови.

#### **Почечная функция**

Применение Тритаце Плюс должно сопровождаться соответствующим контролем почечной функции. В ходе лечения необходимо проводить такой же строгий контроль почечной функции как при почечной недостаточности (см. *Меры предосторожности. Почки*).

Особенно тщательно необходимо наблюдать за пациентами с:

- сердечной недостаточностью
- реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии. У последней группы пациентов даже незначительное повышение сывороточного креатинина может указывать на одностороннюю потерю почечной функции.
- нарушением почечной функции
- трансплантативной почкой пожилых или гериатрических пациентов

### **Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания**

#### **Беременность**

##### *Рамиприл*

Тритаце Плюс не рекомендуется использовать во время первого триместра беременности (см. *Меры предосторожности*), препарат противопоказан во время

второго и третьего триместров (см. *Противопоказания*).

Эпидемиологические данные о тератогенном риске при воздействии ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности неоднозначны, однако небольшое повышение риска не исключается. За исключением случаев, когда лечение ингибиторами АПФ является незаменимым, пациентов, планирующих беременность, следует перевести на альтернативную антигипертензивную терапию с известным профилем безопасности при беременности. В случае выявления беременности лечение ингибиторами следует немедленно прекратить и при необходимости назначить альтернативную терапию.

Известно, что применение ингибиторов АПФ / антагонистов ангиотензиновых рецепторов 2 типа (ААР2) во время второго и третьего триместров беременности оказывает фетотоксическое действие (снижение почечной функции, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и токсическое неонатальное действие (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. *Фармакокинетика*). В случае применения ингибиторов АПФ во время второго триместра беременности рекомендуется проводить ультразвуковую оценку черепа плода и его почечной функции. Новорожденные, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться для своевременного выявления гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. *Меры предосторожности и Противопоказания*).

#### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид в случаях продолжительного воздействия во время третьего триместра беременности может вызывать фето-плацентарную ишемию и риск задержки развития. Более того, сообщалось о редких случаях гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных при воздействии на них препарата в последние недели беременности. Гидрохлоротиазид может вызывать снижение объема плазмы, а также маточно-плацентарного кровотока.

#### Кормление грудью

Тритаце Плюс противопоказан во время кормления грудью.

Рамиприл и гидрохлоротиазид экскретируются в грудное молоко в таких количествах, что возможно проявление их эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, если кормящая женщина использует рамиприл и гидрохлоротиазид в терапевтических дозах.

#### *Рамиприл*

Информации о применении рамиприла во время кормления грудью недостаточно, поэтому в этот период рекомендуется использовать альтернативные терапии с лучше изученным профилем безопасности во время кормления грудью, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев.

#### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид экскретируется с человеческим молоком. Прием тиазидов связан со снижением или подавлением лактации у кормящих матерей. Возможно развитие гиперчувствительности к препаратам на основе производных сульфонида, гипокалиемия и ядерная желтуха. Ввиду возможности серьезных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, обусловленных каждым из действующих веществ, врачу следует принять решение о целесообразности прекращения грудного вскармливания или прекращения терапии с учетом значимости терапии для матери.

**Нежелательные реакции**

*В случае появления симптомов, подобных описанным ниже, пожалуйста, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу!*

**Общие сведения**

Наиболее частыми побочными эффектами, наблюдавшимися при приеме Тритаце Плюс (рамиприл/гидрохлоротиазид), были головная боль (3,9%), головокружение (2,2%) и бронхит (2,1%). Частым серьезным побочным эффектом, наблюдавшимся в различных клинических исследованиях, была тахикардия (0,2%).

**Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях**

*В связи с тем, что клинические исследования проводят в специфических условиях, процент нежелательных реакций на препарат, наблюдавшихся в клинических исследованиях, не отражает встречаемость реакций в клинической практике, его не следует сравнивать с показателем, полученным в клинических исследованиях, проводившихся с другим лекарственным препаратом. Информация о побочных эффектах, возникших в клинических исследованиях, пригодна для выявления таковых, связанных с препаратом, и определения их приблизительной встречаемости.*

**Нежелательные реакции, имевшие место у  $\geq 1\%$  пациентов, принимавших амиприл + ГХТ в контролируемых клинических исследованиях**

Раамиприл + ГХТ\* (%) n=967: головная боль (3,9), головокружение (2,2), бронхит (2,1), невралгия (1,9), инфекция (1,8), инфекция верхних дыхательных путей (1,4), астения (1,3), усиление кашля (1,3), боль в спине (1,0)

Раамиприл (%) n=1058: головная боль (1,7), головокружение (1,5), бронхит (0,5), невралгия (0,4), инфекция (0,4), инфекция верхних дыхательных путей (0,4), астения (1,3), усиление кашля (1,2), боль в спине (0,6)

ГХТ (%) n=515: головная боль (6,0), головокружение (1,0), бронхит (0,4), невралгия (0,4), инфекция (1,2), инфекция верхних дыхательных путей (0,8), астения (1,6), усиление кашля (1,0), боль в спине (0,6)

Плацибео (%) n=44: головная боль (4,5), головокружение (4,5), бронхит (0,0), невралгия (2,3), инфекция (2,3), инфекция верхних дыхательных путей (2,3), астения (2,3), усиление кашля (0,0), боль в спине (0,0)

\* Пациенты, принимающие Тритаце Плюс или амиприл + гидрохлоротиазид в комбинации.

**Менее частые нежелательные реакции на препарат в клинических исследованиях (< 1%)**

*Организм в целом*: аллергические реакции, высокая температура, шок.

*Сердечно-сосудистая система*: стенокардия, гипотензия, чувство усиленного сердцебиения, постуральная гипотензия, синкопе, тахикардия, периферический отек.

*Расстройства со стороны уха и лабиринта*: потеря слуха, звон в ушах.

*Нарушения со стороны органов зрения*: конъюнктивит, нарушения зрения (включая нечеткость зрения).

*Желудочно-кишечные расстройства*: боль в животе (иногда с ферментными изменениями, указывающими на панкреатит), стоматит, запор, диспепсия, дисфагия, гастроэнтерит, гастрит, желудочно-кишечная боль, повышенное слюноотделение, тошнота, боль в верхней части живота, гингивит, сухость во рту.

*Общие расстройства и состояния места введения*: жар, боль в груди, шок.

*Желчно-печеночные нарушения*: повышение уровня печеночных ферментов и/или связанного билирубина, холестатический или цитолитический гепатит. Калькулезный холецистит (вследствие гидрохлоротиазида).

*Нарушения со стороны иммунной системы*: аллергические реакции.

*Нарушения метаболизма и питания:* анорексия, снижение аппетита, повышенное чувство жажды, подагра, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия и периферический отёк, увеличение массы тела (за счет рамиприла).

*Опорно-двигательный аппарат:* артралгия, артрит, миалгия.

*Нарушения со стороны нервной системы:* потеря вкуса, чувство жжения (главным образом на коже лица или конечностей), невропатия, парестезия, нарушение чувства равновесия, полиневрит, тремор, вертиго.

*Психические расстройства:* тревожность, апатия, депрессия, бессонница, повышенная возбудимость, нарушения сна, сонливость.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы:* почечная недостаточность, нарушение функции почек, повышение количества выделяемой мочи (в сочетании с улучшением сердечной деятельности).

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* импотенция

*Респираторные, торакальные и средостенные расстройства:* диспноэ, синусит.

*Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей:* алопеция, ангионевротический отек, эритродермия, макулопуллезная сыпь, макулопапулярная экзантема, зуд, псориаз, пурпура, сыпь, потливость.

*Сосудистые нарушения:* гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, приливы крови.

#### ***Изменения показателей крови и клинических химических анализов***

*Гематологические реакции:* снижение количества эритроцитов, гемоглобина или гематокрита, лейкоцитоз.

#### **Гидрохлоротиазид**

*Анализ почечной функции:* повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке.

*Холестерин:* повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке.

*Глюкоза:* снижение толерантности к глюкозе. У пациентов с сахарным диабетом это может привести к нарушению метаболического равновесия.

#### ***Нежелательные реакции, описанные после начала широкого клинического применения препарата***

*Доброкачественные, злокачественные новообразования и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)*

Частота неизвестна: Немеланомный рак кожи\* (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

\* Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдалась дозозависимая связь между суммарной дозой гидрохлоротиазида и развитием немеланомного рака кожи (см. также разделы *Меры предосторожности* и *Фармакодинамика*).

*Нарушения со стороны лимфатической системы и системы кроветворения:* гемолитическая анемия, снижение количества лейкоцитов или эритроцитов, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, угнетение костного мозга, эозинофилия. Ступение крови на фоне гиповолемии.

*Сердечно-сосудистая система:* тахикардия, ощущение усиленного сердцебиения, нарушение ортостатической регуляции, гипотензия, астения, стенокардия, сердечные аритмии, синкопе, инфаркт миокарда, ишемический инсульт головного мозга и периферические отёки.

*Эндокринные нарушения:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ).

*Расстройства со стороны уха и лабиринта:* звон в ушах, нарушения слуха.

*Нарушения со стороны органов зрения:* нарушения зрения, ксантопсия, снижение слезоотделения вследствие гидрохлоротиазида, вторичная острая закрытоугольная глаукома и/или острая миопия, индуцированная гидрохлоротиазидом (см. раздел Офтальмологические реакции).

*Желудочно-кишечные расстройства:* тошнота, сухость во рту, глоссит, воспалительные реакции в полости рта и желудочно-кишечном тракте, неприятные ощущения в животе, боль в желудке (включая гастритоподобные боли в желудке), нарушения пищеварения, запор, диарея, рвота, повышение уровня печеночных ферментов, панкреатит (в исключительно редких случаях сообщались случаи летального исхода), желудочно-кишечный ангионевротический отек. Сиаладенит вследствие гидрохлоротиазида.

*Общие расстройства и состояния места введения:* усталость, астения, слабость, жар.

*Желчно-печеночные нарушения:* повышение сывороточных уровней печеночных ферментов и/или билирубина, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные повреждения, повреждения печени (включая острую печеночную недостаточность).

*Нарушения со стороны иммунной системы:* анафилактические или анафлактоидные реакции на рамиприл или любой другой из компонентов встречаются. Возможны анафилактические реакции на гидрохлоротиазид. При использовании ингибиторов АПФ возрастает вероятность и тяжесть анафлактоидных реакции на яд насекомых. Повышается количество антинуклеарных антител.

*Нарушения со стороны обмена веществ:* снижение сывороточной концентрации натрия; дегидратация, глюкозурия (вследствие гидрохлоротиазида); гипохлоремия, гипомагниемия, гиперкальциемия, развитие или ухудшение метаболического алкалоза, повышение сывороточной концентрации калия вследствие рамиприла, снижение концентрации калия вследствие гидрохлоротиазида. Общие симптомы нарушений электролитного баланса: головная боль, сонливость, спутанность сознания и мышечные судороги. Повышенное выделение жидкости.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* миалгия, артралгия, мышечные судороги. Мышечная слабость, ригидность скелетной мускулатуры, тетания вследствие гидрохлоротиазида.

*Нарушения со стороны нервной системы:* головная боль, нарушения чувства равновесия, головокружение, парестезия, тремор, нарушение психомоторных навыков (нарушения реакции), церебральная ишемия (включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения), нарушения восприятия вкуса и запаха.

*Психические расстройства:* повышенная возбудимость, депрессивное настроение, беспокойное состояние, спутанность сознания, чувство тревожности, сонливость, нарушения внимания.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы:* повышение уровней сывороточной мочевины и сывороточного креатинина, нарушение почечной функции, прогрессирование острой почечной недостаточности, интерстициальный нефрит и ухудшение предсуществовавшей протеинурии (хотя ингибиторы АПФ обычно снижают протеинурию).

*Респираторные, торакальные и средостенные расстройства:* сухой (непродуктивный) щекочущий кашель, заложенность носа, синусит, бронхит, бронхоспазм (включая ухудшение астмы) и диспноэ. Аллергический альвеолит (пневмонит), некардиогенный отек легких вследствие гидрохлоротиазида.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* снижение либидо, временная эректильная импотенция, гинекомастия.

*Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей:* потливость, реакции со стороны кожи и слизистой оболочки, такие как сыпь, зуд или уртикария,



эксфолиативный дерматит, макулопапулярная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсикодермальный некролиз, алопеция, фоточувствительность, пузырчатка, обострение псориаза, лишаевидная экзантема или энантема, псориазоподобные поражения, пузырчатковидная или лишаевидная экзантема или энантема, онихолиз, системная красная волчанка.

Ангионевротический отек. В очень редких случаях нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека может привести к летальному исходу.

*Сосудистые нарушения:* нарушения ортостатического рефлекса, гипотензия, обморок, васкулит, тромбоз (на фоне тяжелой гиповолемии), стеноз сосудов, обострение нарушений кровоснабжения вследствие стеноза сосудов, усиление или интенсификация феномена Рейно.

### **Передозировка**

***Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!***

Передозировка может вызывать персистирующий диурез, чрезмерную вазодилатацию периферических сосудов (с выраженной гипотензией, нарушениями электролитного баланса, сердечными аритмиями, нарушениями сознания вплоть до комы и церебральные конвульсии), брадикардию, почечную недостаточность, парез и паралитическую непроходимость кишечника.

У пациентов с обструкцией мочевыводящих путей (например, при гиперплазии предстательной железы) внезапный диурез может вызвать острую задержку мочи с перерастяжением мочевого пузыря.

### ***Лечение***

Лечение является симптоматическим и поддерживающим. Может быть обоснована первичная дезинтоксификация, например, с введением абсорбентов. В случае гипотензии в дополнение к пополнению объема и солей может потребоваться введение  $\alpha_1$ -адренергических агонистов (например, норэпинефрин, допамин) или ангиотензина-II (ангиотензинамид).

Что касается попыток выведения рамиприла или рамиприлата, то данные об эффективности форсированного диуреза, изменения рН мочи, гемофильтрации и диализа либо ограничены, либо отсутствуют. Если всё же предполагается провести диализ или гемофильтрацию, следует учитывать опасность развития анафилактикоидных реакций при применении высоко проточных мембран (см. *Меры предосторожности. Иммунная система. Анафилактикоидные реакции на ингибиторы АПФ*).

Удаление из организма тиазидов с помощью диализа незначительно.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

***Обязательно информируйте Вашего лечащего врача обо всех лекарствах, которые Вы принимаете совместно с Тритаце Плюс, даже если это происходит от случая к случаю.***

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами***

Совместное использование ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку повышает риск ангионевротического отека (см. *Противопоказания и Меры предосторожности*). Лечение рамиприлом следует начинать не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана. Применение сакубитрила / валсартана следует начинать не раньше, чем через 36 часов после последней дозы Тритаце Плюс.

**Аценокумарол (СТ): Эффект** - Отсутствие существенных изменений артериального

давления, времени тромботеста, и коагуляционных факторов при приёме рамиприла. **Клиническое пояснение** - В двойном слепом, плацебо контролируемом, с многократным дозированием исследовании фармакодинамических взаимодействий с участием 14 пациентов, страдавших гипертензией, назначали одновременно рамиприл и терапевтические дозы ацетокumarола, при этом артериальное давление, время тромботеста и факторы свёртывания существенно не изменились.

**Средства, вызывающие высвобождение ренина (Т): Эффект** - Усиление антигипертензивного эффекта. **Клиническое пояснение** - Антигипертензивные средства, вызывающие высвобождение ренина усиливают антигипертензивный эффект рамиприла.

**Соли калия, калий-сберегающие диуретики или другие лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию калия в сыворотке (СТ): Эффект** - Возможно повышение концентрации сывороточного калия, иногда тяжелое. **Клиническое пояснение** - Поскольку рамиприл снижает продукцию альдостерона, возможно увеличение калия в сыворотке. Сопутствующее лечение калий-сберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном и амилоридом), солями калия или другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в крови, нужно назначать только в случае документированной гипокалиемии, соблюдая осторожность, и оно должно проводиться при тщательном мониторинге сывороточного калия. При назначении солезаместителей, содержащих калий, тоже следует соблюдать осторожность (см. также *Нестероидные противовоспалительные средства*).

**Алкоголь, барбитураты, средства для наркоза (Т): Эффект** - Ортостатическая гипотензия. **Клиническое пояснение** - Возможна ортостатическая гипотензия. Алкоголь, барбитураты и средства для наркоза могут усиливать антигипертензивные эффекты. Следует избегать приёма алкоголя, особенно в начале лечения (см. Особые указания).

**Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, изменяющие гематологическую картину (Т): Клиническое пояснение** - Повышенная вероятность гематологических реакций.

**Амфотерицин В (Т): Эффект** - Амфотерицин В повышает риск гипокалиемии, индуцируемой тиазидными диуретиками. **Клиническое пояснение** - Рекомендуется мониторинг уровня сывороточного калия.

**Антациды (СТ): Эффект** - Никакого эффекта. **Клиническое пояснение** - В открытом, рандомизированном, перекрёстном исследовании с однократной дозой участвовало 24 добровольца мужского пола; было установлено, что биодоступность рамиприла и фармакокинетический профиль рамиприлата не изменились на фоне одновременно проводимого приёма антацида, гидроокисей магния и алюминия.

**Противодиабетические средства (например, инсулин и производные сульфонилмочевины) (СТ): Эффект** - Гипогликемические реакции при приёме ингибиторов АПФ. **Клиническое пояснение** - Ингибиторы АПФ могут снижать резистентность к инсулину. В отдельных случаях такое снижение может привести к гипогликемическим реакциям у пациентов, одновременно принимающих антидиабетические препараты. Следовательно, рекомендуется особо тщательный контроль сахара в крови в начальной фазе одновременного приёма препаратов. **Эффект** - Индуцируемая тиазидами гипергликемия может нарушать контроль уровня сахара в крови. Снижение уровня сывороточного калия усиливает непереносимость глюкозы. **Клиническое пояснение** - Рекомендуется следить за гликемическим контролем, при необходимости использовать пищевые добавки калия для поддержания адекватных уровней сывороточного калия и должным образом корректировать противодиабетическую терапию.

**Литий (СТ): Эффект** - Увеличение уровня лития в сыворотке и симптомы токсичности лития. **Клиническое пояснение** - Повышение уровня лития и симптомы токсичности лития зарегистрированы у пациентов, получавших ингибиторы АПФ и тиазиды во время лечения литием. Если эти препараты необходимо принимать одновременно, необходимо снизить дозу лития на 50% при тщательном контроле концентрации лития, электролитов в сыворотке и потребления жидкости. Эти препараты следует назначать с осторожностью, рекомендуется часто контролировать уровень лития в сыворотке. Если одновременно используется и мочегонное средство, то риск токсичности лития возрастает.

**Дигоксин (СТ): Эффект** - При совместном использовании рамиприла и дигоксина отсутствуют изменения на сывороточные уровни рамиприла, рамиприлата и дигоксина. **Клиническое пояснение** - В одном открытом исследовании у 12 субъектов при использовании разных доз рамиприла и дигоксина не отмечалось изменений сывороточных уровней рамиприла, рамиприлата и дигоксина. **Эффект** - Индуцируемые тиазидами нарушения электролитного баланса, т.е. гипокалиемия, гипомагниемия, повышают риск токсичности дигоксина, который может приводить к аритмическим явлениям с летальным исходом. **Клиническое пояснение** - Клиническое значение токсичности дигоксина при приеме тиазидов велико. Гидрохлоротиазид следует с осторожностью использовать совместно с дигоксином. Рекомендуется тщательный мониторинг уровней электролитов (уровень калия и магния в сыворотке) и дигоксина. Рекомендуется использование добавок калия и /или магния или надлежащая коррекция доз дигоксина или тиазида.

**Варфарин: Эффект** - При приеме рамиприла никаких изменений в антикоагулянтном действии. **Клиническое пояснение** - Одновременное назначение рамиприла с варфарином не влияло на антикоагулянтное действие.

**Антигипертензивные средства (СТ): Эффект** - Гидрохлоротиазид может потенцировать действие некоторых антигипертензивных средств (например, гуанетидина, метилдофа, бета-блокаторов, вазодилаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, БАР и прямых ингибиторов ренина).

**Противоопухолевые средства, включая циклофосфамид и метотрексат (С): Эффект** - Сопутствующее использование тиазидных диуретиков может снижать почечную экскрецию цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивные эффекты. Комбинированные эффекты цитотоксических средств и ингибиторов АПФ могут вызывать усиленные гематологические реакции. **Клиническое пояснение** - У пациентов, получающих такую комбинацию препаратов, следует осуществлять тщательный мониторинг гематологического картины. При необходимости следует скорректировать дозы цитотоксических средств.

**Секвестранты желчных кислоты, например, холестирамин (СТ): Эффект** - Секвестранты желчных кислоты связываются с тиазидными диуретиками в кишечнике и ухудшают желудочно-кишечную абсорбцию на 43 – 85 %. Применение тиазида в течение 4 часов после приема секвестрантов желчных кислот снижает абсорбцию гидрохлоротиазида на 30 – 35 %. **Клиническое пояснение** - Тиазид следует принимать за 2-4 часа или через 6 часов после приема секвестрантов желчных кислот. Следует соблюдать постоянный режим приема препаратов. Рекомендуется мониторинг артериального давления, а при необходимости – увеличение дозы тиазида.

**Пищевые добавки кальция и витамина D (С): Эффект** - Тиазиды снижают почечную экскрецию кальция и усиливают высвобождение кальция из костей. **Клиническое пояснение** - Рекомендуется мониторинг уровня сывороточного кальция, особенно в случае сопутствующего применения больших количеств добавок кальция. Может потребоваться снижение дозы или прекращение использования добавок кальция и/или витамина D.

**Карбамазепин (С): Эффект** - Карбамазепин может вызывать клинически значимую гипонатриемию. Использование совместно с тиазидными диуретиками может потенцировать гипонатриемию. **Клиническое пояснение** - Рекомендуется мониторинг уровня сывороточного натрия. Использовать с осторожностью.

**Карбенексолон, большие количества лакрицы, слабительные (в случае длительного применения), и другие калийуретические средства (Т): Эффект** - Гипокалиемия. **Клиническое пояснение** - Промотирование развития гипокалиемии.

**Сопутствующая терапия диуретиками (СТ): Эффект** - Гипотензивные эффекты. **Клиническое пояснение** - У пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ совместно с диуретиками, может развиваться чрезмерное снижение артериального давления, особенно в случае недавнего начала терапии диуретиками. Вероятность гипотензивных эффектов после приема первой дозы рамиприла может быть минимизирована либо за счет отмены диуретика, либо за счет увеличения потребления соли перед началом лечения рамиприлом. В случае невозможности отмены диуретика следует снизить начальную дозу рамиприла. За пациентом следует установить тщательное наблюдение в течение нескольких первых часов после приема первой дозы и вплоть до стабилизации артериального давления. У пациентов, получающих сопутствующее лечение диуретиками, рекомендуется осуществлять регулярный мониторинг уровня сывороточного натрия.

**Кортикостероиды и адренокортикотропный гормон (АКТГ) (Т): Эффект** - Может развиваться усиленное снижение электролитов, в частности гипокалиемия. **Клиническое пояснение** - Рекомендуется мониторинг уровня сывороточного калия и при необходимости коррекция терапии.

**Десенсибилизирующая терапия: Эффект** - При использовании ингибиторов АПФ возрастает вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакции на яд насекомых. **Клиническое пояснение** - Предполагается, что данный эффект также может проявляться и в отношении других аллергенов.

**Лекарственные средства, изменяющие моторику ЖКТ, антихолинергические средства, например, атропин, и прокинетики, например, метоклопрамид и домперидон (СТ, Т): Эффект** - Антихолинергические средства могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков вследствие снижения желудочно-кишечной моторики и скорости эвакуации желудка. И наоборот, прокинетики могут снижать биодоступность тиазидных диуретиков. **Клиническое пояснение** - При необходимости корректируют дозы тиазидного диуретика.

**Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами АПФ и БРА II в сочетании с алискиренсодержащими средствами (СТ): Эффект** - Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами АПФ и БАР в сочетании с алискиренсодержащими средствами противопоказана пациентам с диабетом и/или нарушениями почечной функции и в целом не рекомендуется у других пациентов, поскольку такое лечение может быть связано с повышенной частотой тяжелой гипотензии, почечной недостаточности и гиперкалиемии. **Клиническое пояснение** - (см. Противопоказания и Меры предосторожности, Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)).

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией. У пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> одновременное применение Алискирена с иАПФ или БРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный

мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

**Препараты золота (CS): Эффект** - У пациентов, получавших инъекции препаратов золота (натрия ауротиомалата) совместно с ингибиторами АПФ, включая рамиприл, в редких случаях отмечались нитритоидные реакции (симптомы включают прилив крови к лицу, тошноту, рвоту и симптоматическую гипотензию).

**Препараты против подагры (аллопуринол, урикозурические средства, ингибиторы ксантиноксидазы) (Т, RCS): Эффект** - Индуцируемая тиазидами гиперурикемия может ухудшать контроль подагры при терапии аллопуринолом и пробенецидом. Сопутствующее применение гидрохлоротиазида и аллопуринола может повышать частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу. **Клиническое пояснение** - При необходимости корректируют дозу противоподагрического средства.

**Гепарин (Т): Клиническое пояснение** - Возможно повышение концентрации сывороточного калия.

**Литий (СТ): Эффект** - Тиазидные диуретики снижают почечный клиренс лития и привносят высокий риск токсичности лития. У пациентов, принимающих одновременно с ингибиторами АПФ препараты лития сообщались случаи повышения уровня сывороточного лития и симптомов токсичности лития. **Клиническое пояснение** - Использование тиазидных диуретиков совместно с литием в целом не рекомендуется. В случае необходимости использования этих препаратов одновременно, рекомендуется снизить дозу препарата лития на 50 % и осуществлять тщательный мониторинг концентрации лития, сывороточных уровней электролитов в сыворотки и количества принимаемой жидкости. Прием диуретических средств может еще более усилить риск токсичности лития.

**Метилдофа (Т): Клиническое пояснение** - Возможен гемолиз.

**Нестероидные противовоспалительные средства (СТ): Эффект** - Повышенный риск снижения функции почек и повышения концентрации калия в сыворотке. **Клиническое пояснение** - Антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ могут снизиться при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных средств (например, индометацин). Одновременное лечение нестероидными противовоспалительными средствами может привести к увеличению риска ухудшения почечной функции и повышения калия в сыворотке (см. *Средства, повышающие уровень калия в сыворотке*).

**Эффект** - Сопутствующая НПВЛС задержка натрия и воды обладает антагонизмом к диуретическому и антигипертензивному действию тиазидов.

Индукцируемое НПВЛС ингибирование почечных простагландинов, вызывающее снижение почечного кровотока, совместно с индуцируемым тиазидами снижением СКФ может привести к острой почечной недостаточности. Это представляет особую опасность для пациентов с сердечной недостаточностью. **Клиническое пояснение** - Данного взаимодействия следует избегать по мере возможности. Если это невозможно, рекомендуется строгий контроль креатинина, калия в сыворотке и веса пациента, если НСПВС применяются вместе с Тритаце Плюс. Необходимо наблюдение за пациентом, чтобы обеспечить диуретический эффект. Необходим контроль артериального давления и мочегонного эффекта, возможно повышение дозы при необходимости или отмена НСПВС. Также рекомендуется мониторинг почечной функции.

**Другие вещества с антигипертензивным потенциалом (например, нитраты) (Т): Клиническое пояснение** - Следует ожидать потенцирование антигипертензивного эффекта.

**Соль (Т): Эффект** - Возможно ослабление антигипертензивного эффекта. **Клиническое пояснение** - При повышенном приеме пищевой соли возможно ослабление антигипертензивного эффекта.

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, например,**

**циталопрам, эсциталопрам, сертралин) (Т, С): Эффект** - Использование совместно с тиазидными диуретиками может потенцировать гипонатриемию. **Клиническое пояснение** - Рекомендуется мониторинг уровня сывороточного натрия. Использовать с осторожностью.

**Релаксанты скелетных мышц (типа кураре), например, тубокурарин (Т): Эффект** - Тиазидные препараты могут вызывать эффекты недеполяризующих скелетных релаксантов. **Клиническое пояснение** - Тиазиды могут усилить эффекты недеполяризующих скелетных релаксантов и могут продлевать состояние подавленного дыхания. Гипокалиемия, обусловленная тиазидом, повышает резистентность к деполаризации путём гиперполяризации конечного плато, вызывающего усиление нейромышечной блокады.

Необходимо контролировать и корректировать гипокалиемию тиазидного происхождения. Может потребоваться снижение дозы недеполяризующего скелетного миорелаксанта, если перед назначением мышечного релаксанта гипокалиемию нельзя скорректировать. Клиническое значение неизвестно.

**Симпатомиметики (Т): Эффект** - Снижение антигипертензивного эффекта. **Клиническое пояснение** - Возможно ослабление антигипертензивного действия. Возможно снижение артериальной ответной реакции на норэпинефрин, однако, этого снижения недостаточно для предсказания эффективности прессорного средства при терапевтическом применении. Клиническое значение неизвестно.

**Топирамат (СТ): Эффект** - Аддитивная гипокалиемия. Возможно индуцируемое тиазидами повышение сывороточной концентрации топирамата. **Клиническое пояснение** - Рекомендуется мониторинг сывороточных уровней калия и топирамата и при необходимости коррекция дозы топирамата.

**Варфарин: Эффект** - Рамиприл не изменяет антикоагулянтные эффекты варфарина. **Клиническое пояснение** - Совместное применение рамиприла и варфарина не изменяет антикоагулянтные эффекты.

Расшифровка обозначений: С= Исследование описаний случаев; RCS=Ретроспективное когортное исследование; СТ= клиническое исследование; Т = Теоретическая информация.

**Ингибиторы неприлизина (НЕП):** Сообщалось о возможном повышении риска развития ангионевротического отека при сопутствующем применении ингибиторов АПФ и ингибиторов НЕП (таких как рацекадотрил и сакубитрил/валсартан) (см. раздел Меры предосторожности).

**Ингибиторы mTOR или вилдаглиптин:** У пациентов получающих сопутствующее лечение ингибиторами mTOR (например, темсилоримул, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптином возможно повышение риска ангионевротического отека. Начинать лечение следует с осторожностью (см. раздел Меры предосторожности).

#### **Взаимодействие с пищей**

Существенных взаимодействий между активными компонентами Тритаце Плюс и пищей обнаружено не было.

#### **Влияние на лабораторные анализы**

##### **Анализ функции паращитовидной железы**

Гидрохлоротиазид стимулирует почечную реабсорбцию кальция и может вызывать гиперкальцемию. Это необходимо учитывать при проведении тестов на функцию паращитовидной железы.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами**

Некоторые нежелательные эффекты (например, некоторые симптомы снижения артериального давления – головокружение, предобморочное состояние, обморок) могут нарушать способность пациента концентрироваться и реагировать на ситуации, а

потому могут представлять риск в обстоятельствах, когда эти способности особенно важны (например, при управлении автомобилем или другой техникой).

**Форма выпуска**

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/алюминия. По 2 блистера вместе в инструкции по медицинскому применению в картонной коробке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия, произведено Санофи С.п.А., Италия  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany, manufactured by Sanofi S.p.A., Italy

**Место производства**

Strada Statale 17, km 22  
67019 Scoppito (AQ)  
ИТАЛИЯ

**Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять:**

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика в Республике Беларусь (Беларусь): 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2, тел. (375 17) 203 33 11, Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

<p><b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------