

Состав

действующее вещество: рамиприл;

1 таблетка содержит 10 мг рамиприла;

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, натрия гидрокарбонат, натрия стеарилфумарат; таблетки по 2,5 мг - железа оксид желтый (E172) таблетки по 5 мг - железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E 172).

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 10 мг: белые или почти белые, продолговатые, двоякопоскоки таблетки с двумя линиями разлома по бокам; верхний пуансон: параллельная линия разлома, тиснение R / 4 и фаска; нижний пуансон: с фаской 11,0 мм x 5,5 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибиторы АПФ (АПФ). Ингибиторы АПФ монокомпонентных. Рамиприл. Код АТХ C09A A05.

Фармакодинамика

Механизм действия. Рамиприлат, активный метаболит пролекарства - рамиприла - является ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы II (синонимы: АПФ, киназа II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и расщепление активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и угнетение расщепления брадикинина приводит к расширению сосудов. Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат приводит к уменьшению секреции альдостерона. Реакция на монотерапии ингибиторами АПФ в среднем была менее выраженной у пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения) с артериальной гипертензией (популяция, для которой характерен низкий уровень ренина при артериальной гипертензии), чем у пациентов, которые являются представителями других рас.

Антигипертензивные свойства. Прием рамиприла приводит к значительному снижению периферического артериального сопротивления. Как правило, значительных изменений почечного плазмотока или скорости клубочковой фильтрации не происходит. Назначение рамиприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления как в горизонтальном, так и в вертикальном положении больного, не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

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

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

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

Сердечная недостаточность. Доказано, что применен как дополнение к традиционной терапии диуретиками и, при необходимости, сердечных гликозидов рамиприл является эффективным для пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по NYHA. Препарат оказывает благоприятное воздействие на сердечную гемодинамику (снижение давления наполнения левого и правого желудочков, ОПСС, повышение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса). Он также уменьшает нейроэндокринную активацию.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний / нефропротекции

Было проведено превентивное плацебо-контролируемое исследование (исследование HOPE) с участием более 9200 пациентов, дополнительно к стандартной терапии получали рамиприл. В этом исследовании принимали участие пациенты с высоким риском возникновения сердечно-сосудистого заболевания после перенесенного атеротромботического сердечно-сосудистого заболевания (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта или заболевания периферических сосудов) или пациенты с сахарным диабетом, имели по крайней мере еще один дополнительный фактор риска (документально подтверждена микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности или

курение).

Это исследование продемонстрировало, что рамиприл статистически достоверно уменьшает частоту возникновения инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и инсульта как отдельно, так и в комбинации (первичная комбинированная конечная точка).

Исследование HOPE: основные результаты

	Рамиприл, %	Плацебо, %	Относительный риск (95% доверительный интервал)	Значения p
Все пациенты	n=4645	n=4652		
Первичная комбинированная конечная точка	14	17,8	0,78 (0,7-0,86)	< 0,001
Инфаркт миокарда	9,9	12,3	0,80 (0,7-0,9)	< 0,001
Сердечно-сосудистая смерть	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Инсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Вторичные конечные точки				
Летальный исход из любой причине	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Потребность в реваскуляризации	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,1)	не достоверны

Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	3,2	3,5	0,88 (0,7-1,1)	0,25
Осложнения, связанные с сахарным диабетом	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

В процессе исследования MICRO-HOPE, проведение которого было предварительно запланировано в рамках исследования HOPE, изучалось эффект, возникающий при добавлении рамиприла в дозе 10 мг существующей схемы лечения по сравнению с плацебо в 3577 пациентов в возрасте от 55 лет (верхнего возрастного ограничения не было) с нормальным или повышенным артериальным давлением, большинство из которых болела сахарным диабетом 2 типа и имела минимум один фактор СС риска.

Результаты первичного анализа показали, что в 117 (6,5%) участников исследования, получавших рамиприл, и в 149 (8,4%), получавших плацебо, развилась выраженная нефропатия, соответствует относительному снижению риска на 24%; 95% ДИ [3-40], $p = 0,027$.

Исследование REIN, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах проводилось с целью оценки влияния лечения рамиприлом на интенсивность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 352 пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением (в возрасте 18-70 лет), у которых наблюдалась легкая (среднее количество выведенного белка с мочой > 1 и < 3 г / сут) или тяжелая протеинурия (≥ 3 г / сут) вследствие хронической недиабетической нефропатии. Обе подгруппы были проспективное стратифицированы.

Результаты основного анализа среди пациентов с наиболее тяжелой протеинурией (подгруппа, которая досрочно прекратила участие в исследовании, поскольку была доказана польза от лечения в группе рамиприла) показали, что средняя интенсивность снижения СКФ за месяц была ниже при

применении рамиприла, чем при применении плацебо: - 0,54 (0,66) по сравнению с -0,88 (1,03) мл / мин / месяц, $p = 0,038$. Таким образом, межгрупповая разница составляла 0,34 [0,03-0,65] в месяц и примерно 4 мл / мин / год; 23,1% пациентов в группе рамиприла достигли комбинированной вторичной конечной точки - удвоение концентрации креатинина в плазме крови и / или терминальной стадии заболевания почек (необходимость проведения гемодиализа или трансплантации почки) - по сравнению с 45,5% в группе плацебо ($p = 0,02$).

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

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

Эти исследования не показали значимых преимуществ комбинированной терапии по почечным и / или сердечно-сосудистым последствиям и летальным исходам, в то время как при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая подобные фармакодинамические характеристики этих препаратов, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (исследования по изучению влияния алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) было спланировано для оценки преимуществ добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или обеими патологиями. Это исследование было завершено досрочно из-за повышения риска нежелательных клинических последствий. В группе приема алискиреном сравнению с группой приема плацебо было отмечено большую частоту летальных случаев вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, а также повышение частоты серьезных нежелательных явлений,

которые представляли интерес (гиперкалиемиия, артериальная гипотензия и дисфункция почек).

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда. В исследовании AIRE участвовали более 2000 пациентов с преходящими / постоянными симптомами сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Лечение рамиприлом начинали через 3-10 дней после возникновения острого инфаркта миокарда. Это исследование продемонстрировало, что после завершения периода последующего наблюдения, который в среднем 15 месяцев, летальные случаи в группе, получавшей рамиприл, составляли 16,9%, а в группе плацебо - 22,6%. Это свидетельствует об абсолютном снижении летальных случаев на 5,7% и относительное снижение риска на 27% (95% ДИ [11-40%]).

Дети. В процессе рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования приняли участие 244 пациента-ребенка с артериальной гипертензией (у 73% из которых была первичная артериальная гипертензия) в возрасте 6-16 лет. Участники получали низкие, средние или высокие дозы рамиприла с целью достижения в них плазменных концентраций рамиприлата, которые соответствуют диапазону доз для взрослых 1,25 мг, 5 мг и 20 мг в расчете на массу тела. Через 4 недели было выявлено, что рамиприл был неэффективным по конечной цели - снижение систолического артериального давления, однако он снижал диастолическое давление при применении высокой дозы исследуемого диапазона. Было показано, что как средние, так и высокие дозы рамиприла снижают систолическое и диастолическое артериальное давление на статистически значимую величину у детей с подтвержденной артериальной гипертензией.

Такого эффекта не наблюдалось в ходе 4-недельного рандомизированного двойного слепого исследования с повышением дозы, где оценивался эффект отмены препарата и в котором приняли участие 218 пациентов-детей 6-16 лет (в 75% из которых была первичная артериальная гипертензия). В ходе этого исследования после отмены препарата наблюдалось умеренное рикошетной повышение как диастолического, так и систолического давления, однако оно не было статистически значимым для возвращения давления к исходному уровню во всех группах доз исследуемого диапазона рамиприла [низкие дозы (0,625 мг-2,5 мг) средние дозы (2,5 мг-10 мг) или высокие дозы (5 мг-20 мг)] в расчете на массу тела. В исследуемой группе детей рамиприл не проявлял линейного дозозависимый эффект.

Фармакокинетика

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

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

Распределение. Связывание рамиприла с белками плазмы крови составляет приблизительно 73%, а рамиприлата - 56%.

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

Вывод. Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови многофазным. Из-за мощного насыщающих связывания с АПФ и медленную диссоциации по связи с ферментом рамиприлат обладает пролонгированной терминальной фазу вывода при очень низких концентрациях в плазме крови.

После приема повторных доз рамиприла 1 раз в сутки эффективный период полувыведения составляет 13-17 ч при дозе 5-10 мг и более - для низких доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность фермента к связыванию с Рамиприлат является насыщающей.

При пероральном приеме разовой дозы препарата ни рамиприл, ни его метаболит не проявлялись в грудном молоке. Однако неизвестно, какой эффект имеет прием повторных доз.

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

Пациенты с нарушениями функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушениями функции печени метаболизм рамиприла с образованием рамиприлата был замедлен из-за снижения активности

печеночных эстераз, а уровень рамиприла в плазме крови у этих пациентов был повышен. Впрочем максимальные концентрации рамиприлата в этих пациентов не отличались от таковых у лиц с нормальной функцией печени.

Период кормления грудью. После приема однократной дозы рамиприла внутрь его уровень в материнском молоке был ниже границы обнаружения. Однако эффект при многократном применении не известен.

Дети. Фармакокинетический профиль рамиприла исследовался в 30 детей 2-16 лет с артериальной гипертензией, с массой тела > 10 кг. После применения доз от 0,05 до 0,2 мг / кг рамиприл быстро и во многом метаболизуясь к рамиприлату. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигалась через 2-3 часа. Клиренс рамиприлата в значительной степени коррелирует с логарифмом массы тела ($p < 0,01$), а также с дозой препарата ($p < 0,001$). Клиренс и объем распределения увеличивались прямо пропорционально возрасту детей в каждой группе дозирования. При применении дозы 0,05 мг / кг у детей было достигнуто уровней экспозиции, которые были сопоставимы с экспозицией у взрослых при применении дозы 5 мг рамиприла. В результате применения дозы 0,2 мг / кг у детей достигались уровне экспозиции, которые были выше, чем при применении максимальной рекомендуемой дозы 10 мг / сут у взрослых.

Доклинические данные по безопасности. При пероральном применении грызунам и собакам выяснилось, что рамиприл не вызывает острых токсических явлений. Исследования с длительным пероральным введением препарата проводили на крысах, собаках и обезьянах. Во всех этих трех видов наблюдались изменения электролитного баланса и картины крови. У собак и обезьян, получавших препарат в дозе 250 мг / кг массы тела в сутки, было замечено значительное увеличение юктагломерулярного аппарата, которое является проявлением фармакодинамической активности рамиприла. Крысы, собаки и обезьяны переносили суточные дозы, которые составили 2; 2,5 и 8 мг / кг массы тела в сутки соответственно. При этом побочные эффекты у них не возникали.

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные в крыс, кроликов и обезьян, не обнаружили никаких тератогенных свойств препарата. Негативное влияние на фертильность не наблюдалось ни у самцов, ни у самок крыс.

Введение рамиприла самкам крыс во время беременности и лактации приводило к необратимому повреждению почек (расширение почечной лоханки) у потомства при применении доз 50 мг / кг массы тела в сутки и выше.

Многочисленные испытания на мутагенность с применением различных тест-систем не выявили мутагенных или генотоксических свойств рамиприла.

Показания

Лечение артериальной гипертензии.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и летальных исходов у пациентов с:

- выраженным сердечно-сосудистым заболеванием атеротромботического генеза (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца или инсульта или заболевания периферических сосудов);
- диабетом, имеют по меньшей мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Лечение заболевания почек

- начальная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие микроальбуминурии;
- выраженная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии, у пациентов, имеющих по меньшей мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. Раздел «Фармакодинамика»);
- выраженная клубочковая недиабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии ≥ 3 г / сут (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Лечение симптомной сердечной недостаточности

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение летальных случаев при острой стадии инфаркта миокарда у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при начале лечения более чем через 48 часов после возникновения острого инфаркта миокарда.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, или другим ингибиторам АПФ.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при наличии единственной почки.

- Беременные и женщины, которые планируют забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Артериальная гипотензия или гемодинамически нестабильные состояния.
- Одновременное применение препарата Рамиприл-Тева с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной дисфункцией (СКФ менее 60 мл / мин / 1,73 м²) (см. Разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмы »).
- Одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном. Лечение препаратом рамиприл-Тева можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

Лекарственные средства, которые повышают риск развития ангионевротического отека. Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например, сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащих пищевые добавки или заменители соли с содержанием калия. Хотя обычно уровень калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, в некоторых пациентов, принимающих этот препарат, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, триамтерен или амилорид), пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли, содержащие калий, могут приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Необходимо также соблюдать осторожность при одновременном применении рамиприла-Тева с другими лекарственными средствами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол) поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающих диуретиков, так же, как амилорид. Поэтому не рекомендуется сочетание препарата Рамиприл-Тева с вышеупомянутыми лекарственными средствами. Если показано одновременное применение препаратов, лечение необходимо проводить с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Циклоспорин. При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контроль содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин. При одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контроль содержания калия в сыворотке крови.

Такролимус. Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому нужно тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Антигипертензивные лекарственные средства (например, диуретики) и другие вещества, способные снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Следует ожидать увеличения риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы» по диуретиков).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект препарата Рамиприл-Тева. Рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут вызывать изменения

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

Соли лития. Ингибиторы АПФ могут уменьшить выведение лития, что может привести к увеличению токсичности лития. Необходимо тщательно контролировать уровень лития.

Противодиабетические средства, включая инсулин. Могут возникнуть гипогликемические реакции. Рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота. Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата Рамиприл-Тева. Также, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском ухудшения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с повышенной частотой возникновения таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с применением только одного средства, влияет на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Особенности применения

Особые группы пациентов

Беременность. Ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II в период беременности применяют только тогда, когда их применение является абсолютно необходимым. Пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого в период беременности признано безопасным. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ / антагонисты рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать лечение другим препаратом (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Пациенты, у которых существует особый риск возникновения артериальной гипотензии

- Пациенты со значительным повышением активности РААС

У пациентов со значительным повышением активности РААС существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек вследствие угнетения АПФ, особенно если ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначают впервые или впервые повышают дозу.

Существенного повышения активности РААС, требующее медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, у пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- с гемодинамически значимой преградой для притока или оттока крови из левого желудочка (например, со стенозом аортального или митрального клапана);
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки;
- в которых существует или может развиваться недостаток жидкости или электролитов (включая тех, кто получает диуретики);
- с циррозом печени и / или асцитом;
- каким выполняют большие хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензии.

Как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов до начала лечения (однако для пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить относительно риска возникновения перегрузки объемом).

- Двойная блокада РААС

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

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, ее нужно применять только под наблюдением специалиста и при частом и тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

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

- Транзиторная или персистирующая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;
- Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии.

В начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль.

- Пациенты пожилого возраста.

Смотри раздел «Способ применения и дозы».

Хирургическое вмешательство

Если это возможно, то лечение рамиприлом следует прекратить за 1 день до проведения хирургического вмешательства.

Контроль функции почек

Функцию почек нужно оценивать до и во время проведения лечения и корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный контроль нужен пациентам с нарушениями функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Существует риск ухудшения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки, а также в случае поражения почечных сосудов, в том числе у пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

У пациентов, получавших рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. Раздел «Побочные реакции»). В случае развития ангионевротического отека прием препарата Рамиприл-Тева следует прекратить и немедленно начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение по меньшей мере 12-24 часов и может быть выписан после полного исчезновения симптомов. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой / рвотой или без них).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом / вальсартаном можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы препарата Рамиприл-Тева. Лечение препаратом рамиприл-Тева можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с / без нарушения дыхания) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия »).

Необходимо проявлять осторожность в начале применения рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например сиролимуса, эверолимуса, темсиролимусу) и вилдаглиптина пациентам, которые уже принимают ингибитор АПФ.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

При применении препарата вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Поэтому перед проведением десенсибилизации следует временно прекратить прием препарата Рамиприл-Тева.

Контроль электролитного баланса: уровень калия в сыворотке крови

У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. В группу риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты в возрасте от 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, пациенты с гипоальдостеронизмом или пациенты с такими состояниями как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз.

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушением функции почек и / или у пациентов, принимающих пищевые добавки, содержащие калий (в том числе заменители соли), калийсберегающие диуретики, другие препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко -тримоксазол, также известный как триметоприм /

сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или антагонисты рецепторов ангиотензина, может возникнуть гиперкалиемия. Необходимо проявлять осторожность при применении калийсберегающих диуретиков и антагонистов рецепторов ангиотензина пациентам, которые принимают ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если совместное применение вышеупомянутых препаратов считается целесообразным, то рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Нейтропения / агранулоцитоз

Случаи нейтропении / агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желательно проводить с пациентами в начале лечения и при нарушениях функции почек, при одновременном коллагенозы (например, системная красная волчанка или склеродермия) или теми, кто принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

Этнические различия

Препарат чаще вызывает ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Гипотензивное действие рамиприла, как и других ингибиторов АПФ, может быть менее выраженной у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

Кашель

При применении препарата сообщалось о возникновении кашля. Характерно, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля вследствие применения рамиприла.

Препарат Рамиприл-Тева содержит лактоза, поэтому пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, врожденной лактазной недостаточностью Лаппа или глюкозо-галактозы мальабсорбцией не должны применять этот препарат.

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

Некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и снижать скорость его реакции, является рискованным в ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Это, как правило, возможно в начале лечения или при переходе от терапии другими препаратами для лечения препаратом рамиприл-Тева. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы не рекомендуется управлять транспортным средством или работать с механизмами в течение нескольких часов.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если беременность установлена во время терапии, прием препарата следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных (см. Раздел «Противопоказания»).

Период кормления грудью. Из-за нехватки информации по применению рамиприла во время кормления грудью (см. Раздел «Фармакодинамика») не рекомендуется назначать этот препарат женщинам, которые кормят грудью следует отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во время лактации является более безопасным, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев.

Способ применения и дозы

Препарат для перорального применения.

Рамиприл-Тева рекомендуется принимать ежедневно в одно и то же время. Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку пища не влияет на биодоступность препарата. Таблетки Рамиприл-Тева следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

При невозможности применения назначенной дозы следует применять рамиприл в соответствующей дозировке.

Взрослые

Пациенты, которые используют диуретики. В начале лечения Рамиприл-Тева может возникать артериальная гипотензия, развитие которой является более вероятным у пациентов, которые одновременно получают диуретики. В подобных случаях рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у этих пациентов возможно снижение ОЦК и / или уровня электролитов.

Если возможно, желательно прекратить применение диуретиков за 2-3 дня до начала лечения Рамиприл-Тева (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, препарат рамиприл-Тева следует начинать с дозы 1,25 мг (применять в соответствующей дозировке). Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшее дозирование Рамиприл-Тева следует корректировать в зависимости от целевого уровня артериального давления.

Артериальная гипертензия

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от особенностей состояния пациента (см. Раздел «Особенности применения») и результатов контрольных измерений артериального давления. Рамиприл-Тева можно применять в виде монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств (см. Разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения»).

Начальная доза. Лечение препаратом рамиприл-Тева следует начинать постепенно, начиная с рекомендуемой начальной дозы 2,5 мг / сут (применять в соответствующей дозировке).

У пациентов со значительной активацией РААС после приема начальной дозы может возникать значительное снижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 1,25 мг, а их лечение нужно начинать под контролем (см. Раздел «Особенности применения»).

Титрования дозы и поддерживающая доза. Дозу можно удваивать каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня артериального давления максимальная доза рамиприла-Тева составляет 10 мг / сут. Как правило, препарат принимают 1 раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза рамиприла-Тева составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата дозу следует постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1-2 недели лечения, а затем через 2-3 недели увеличить ее до целевой поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки (также см. Приведенную выше информацию по дозировке препарата для пациентов, получающих диуретики).

Лечение заболевания почек

У пациентов с диабетом и микроальбуминурией

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза рамиприла-Тева составляет 1,25 мг (применять в соответствующей дозировке) 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу увеличивают. Через 2 недели лечения разовую дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем - до 5 мг через 2 недели лечения.

У пациентов с диабетом и не менее одним фактором сердечно-сосудистого риска

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза рамиприла-Тева составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу увеличивают. Через 1-2 недели лечения суточную дозу рамиприла-Тева рекомендуется удвоить до 5 мг, а затем - до 10 мг через 2-3 недели лечения. Целевая суточная доза составляет 10 мг.

У пациентов с недиабетической нефропатией, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии ≥ 3 г / сут

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза рамиприла-Тева составляет 1,25 мг (применять в соответствующей дозировке) 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости пациентом препарата при дальнейшем лечении дозу увеличивают. Через 2 недели лечения разовую дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем - до 5 мг через 2 недели лечения.

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями

Начальная доза. Для пациентов, состояние которых стабилизировалось после лечения диуретиками, рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг / сут (применять в соответствующей дозировке).

Титрования дозы и поддерживающая доза. Дозу препарата Рамиприл-Тева титруют путем ее удвоения каждые 1-2 недели до достижения максимальной суточной дозы 10 мг. Дозу желательно распределить - на 2 приема.

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда при наличии сердечной недостаточности

Начальная доза. Через 48 часов после возникновения инфаркта миокарда пациентам, состояние которых клинически и гемодинамически стабильным, назначают начальную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Если начальная доза 2,5 мг переносится плохо, тогда следует применять дозу 1,25 мг (применять в соответствующей дозировке) 2 раза в сутки в течение 2 дней с последующим повышением до 2,5 мг и 5 мг 2 раза в сутки. Если дозу можно повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В дальнейшем суточную дозу повышают путем ее удвоения с интервалом в 1-3 дня до достижения целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки.

Когда это возможно, поддерживающую суточную дозу делят на 2 приема.

Если дозу можно повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить. Опыта лечения пациентов с тяжелой (IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации - NYHA) сердечной недостаточностью сразу после инфаркта миокарда до сих пор недостаточно. Если все же принято решение о лечении таких пациентов этим препаратом, рекомендуется начинать терапию с дозы 1,25 мг (применять в соответствующей дозировке) 1 раз в сутки и любое ее увеличение проводить с чрезвычайной осторожностью (также см. Приведенную выше информацию о дозировка препарата для пациентов, получающих диуретики).

Особые категории пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек. Суточная доза для пациентов с нарушениями функции почек зависит от показателя клиренса креатинина (см. Раздел «Фармакодинамика»):

- если клиренс креатинина ≥ 60 мл / мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг / сут) нет, а максимальная суточная доза составляет 10 мг;
- если клиренс креатинина 30-60 мл / мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг / сут) нет, а максимальная суточная доза составляет 5 мг;
- если клиренс креатинина 10-30 мл / мин, начальная суточная доза составляет 1,25 мг / сут (применять в соответствующей дозировке), а максимальная суточная доза - 5 мг;
- пациенты с артериальной гипертензией, находящиеся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится незначительно; начальная доза составляет 1,25 мг (применять в соответствующей дозировке), а максимальная суточная доза - 5 мг препарат следует принимать через несколько часов после проведения сеанса гемодиализа.

Пациенты с нарушениями функции печени (см. Раздел «Фармакодинамика»). Лечение препаратом рамиприл-Тева пациентов с нарушениями функции печени следует начинать под тщательным контролем, а максимальная суточная доза таких случаях должна составлять 2,5 мг.

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно, учитывая высокую вероятность возникновения побочных эффектов, особенно в очень старых и немощных пациентов. В таких случаях следует назначать более низкую начальную дозу - 1,25 мг рамиприла (применять в соответствующей дозировке).

Дети

Препарат Рамиприл-Тева не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данных по эффективности и безопасности применения этого препарата для таких пациентов недостаточно.

Передозировка

Симптомами, связанными с передозировкой препарата, могут быть чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечная недостаточность. По состоянию пациента следует тщательно наблюдать и проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Предложенным лечебных мероприятий относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе введение агонистов

альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

Побочные реакции

Профиль безопасности препарата Рамиприл-Тева содержит данные о постоянный кашель и реакции, вызванные артериальной гипотензией. К серьезным побочным реакциям относятся ангионевротический отек, гиперкалиемия, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения / агранулоцитоз.

Частота возникновения побочных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто (от $\geq 1 / 100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1 / 10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (не может быть рассчитана по имеющимся данным).

В каждой группе побочные явления представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Расстройства по классам систем органов	Часто	Нечасто	редко	Очень редко
Со стороны сердца		Ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда; тахикардия аритмия; сердцебиение; периферические отеки		

Со стороны крови и лимфатической системы		эозинофилия	Уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов	Недостаток костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия	Тремор, нарушение равновесия	
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения, включая нечеткость зрения	конъюнктивит	
Со стороны органов слуха и лабиринта			Нарушение слуха, шум / звон в ушах	

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка	бронхоспазм, в том числе обострение астмы заложенность носа		
Со стороны желудочно-кишечного тракт	Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	Панкреатит (в редких случаях сообщалось о летальных последствиях исключительно при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, включая гастрит, запор, сухость во рту	глоссит	
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение мочеобразования, ухудшение течения фоновой протеинурии, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в крови		

Со стороны кожи и подкожных тканей	Высыпания, в том числе макулопапулезная	Ангioneвротический отек в очень исключительных случаях - обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которая может иметь летальный исход; зуд, гипергидроз	Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис	Реакция фоточут-но
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Мышечные спазмы, миалгия	артралгия		
Со стороны эндокринной системы				
Со стороны метаболизма и питания	Повышение уровня калия в крови	Анорексия, снижение аппетита		
Со стороны сосудов	Артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки	приливы	Стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит	

Нарушение общего состояния	Боль в груди, усталость	пирексия	астения	
Со стороны иммунной системы				
Со стороны пищеварительной системы		Повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгированного билирубина	Холестатическая желтуха, повреждения печеночных клеток	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо		
Со стороны психики		Снижение настроения, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость	Состояние спутанности сознания	

Дети. Безопасность применения рамиприла изучалась в 325 детей и подростков в возрасте 2-16 лет в процессе 2 клинических исследований. Согласно результатам, характер и степень тяжести нежелательных реакций у детей были подобны тем, которые наблюдаются у взрослых, но частота возникновения некоторых реакций у детей была выше, чем у взрослых, а именно:

- тахикардия, заложенность носа и ринит: часто - у детей и нечасто - у взрослых пациентов;
- конъюнктивит: часто - у детей, редко - у взрослых пациентов;
- тремор и крапивница: нечасто - у детей, редко - у взрослых пациентов.

Общий профиль безопасности применения рамиприла у детей и взрослых значительно не отличается.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции в период после регистрации препарата является важным мероприятием. Они позволяют продолжать мониторинг по соотношению польза / риск при применении данного лекарственного средства.

Медицинские работники должны сообщать о случаях каких-либо побочных реакций с помощью системы фармаконадзора Украины.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

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

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Меркле ГмбХ.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Людвиг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Германия.

Источник инструкции

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