

Состав

действующее вещество: рамиприл;

1 таблетка содержит рамиприла 5 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный (крахмал 1500); натрия гидрокарбонат; лактоза моногидрат, натрия кроскармеллоза; натрия стеарил фумарат;

красители: таблетки 5 мг - краситель PB24877 розовый (лактоза моногидрат, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172)).

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 5,0 мг - бледно-розовые капсулоподобные плоские таблетки без оболочки со скошенными краями, с чертой с одной стороны и с обеих сторон с надписью «R 3», размером примерно 8,8 x 4,4 мм.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Механизм действия. Рамиприл относится к пролекарствам, после всасывания он разлагается в печени с образованием рамиприлата. Рамиприлат - это мощный ингибитор АПФ (АПФ) длительного действия. АПФ катализирует превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество - ангиотензин II. АПФ является аналогом кининазы - фермента, который является катализатором разложения брадикинина. Торможение активности АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, повышению активности ренина в плазме крови, усилению действия брадикинина и к снижению секреции альдостерона. Последнее может вызвать повышение уровня калия в сыворотке крови.

У пациентов с артериальной гипертензией антигипертензивное и гемодинамическое действие рамиприла обусловлено расширением устойчивых

сосудов и снижением общего периферического сопротивления сосудов, в результате чего постепенно уменьшается артериальное давление. Частота сердечных сокращений в основном не меняется. В течение длительного лечения происходит уменьшение гипертрофии левого желудочка без влияния на функцию сердца. Гипотензивное действие после приема однократной дозы проявляется через 1-2 часа после введения, достигает максимума в пределах 3-6 часов и продолжается обычно в течение 24 часов. Рамиприл также эффективным препаратом для лечения застойной сердечной недостаточности. У пациентов с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда он уменьшает риск внезапного летального исхода, прогрессирование сердечной недостаточности в тяжелой или стойкой сердечной недостаточности и уменьшает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Согласно опубликованным данным, рамиприл значительно снижает частоту инфаркта миокарда, инсульта и снижает летальность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с повышенным риском в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например активная стадия ишемической болезни сердца, перенесенный инсульт или заболевания периферических сосудов) или из-за сахарного диабета, у кого есть по крайней мере один дополнительный фактор риска (микроальбуминурия, гипертензия, повышение общего уровня холестерина, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, курение).

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

Исследование HOPE: основные результаты

Показатель	Рамиприл	Плацебо	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p-значение
	%	%		
	n=4,645	N=4,652		
События комбинированной первичной конечной точки	14,0	17,8	0,78 (0,7–0,86)	<0,001

Инфаркт миокарда	9,9	12,3	0,80 (0,7–0,9)	<0,001
Смерть в результате сердечно-сосудистых причин	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
Инсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
Вторичные конечные точки				
Летальный исход вследствие любой причины	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)	статистически незначим
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	3,2	3,5	0,88 (0,7–1,1)	0,25
Осложнения сахарного диабета	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

В ходе исследования MICRO-HOPE, проведение которого было предварительно запланировано в рамках исследования HOPE, изучали 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 II-го типа (и имела минимум один фактор сердечно-сосудистого 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, проводили 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), в которых наблюдалась легкая (среднее количество выведенного белка с мочой > 1 и < 3 г / сутки) или тяжелая протеинурия (≥ 3 г / сутки) в результате хронической недиабетической нефропатии. Обе подгруппы были проспективное стратифицированы.

Результаты основного анализа состояния 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 мест 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] мл / мин / месяц и примерно 4 мл / мин / год; 23,1% пациентов группы рамиприла достигли комбинированной вторичной конечной точки - удвоение концентрации креатинина в плазме крови и / или терминальная стадия 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 (исследование влияния тельмизартана качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом на общую конечную точку) и VA NEPHRON-D (исследования диабетической нефропатии у ветеранов)] изучали применение комбинации ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

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

Эти исследования не показали значимых преимуществ комбинированной терапии по почечным и / или сердечно-сосудистым последствиям и летальности, тогда 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 (исследование влияния алискиреном на состояние пациентов с сахарным диабетом II-го типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) оценивали преимущества добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II для пациентов с сахарным диабетом II-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеваниями или обеими патологиями. Это исследование было завершено досрочно из-за повышения риска нежелательных клинических последствий. В группе приема алискиреном сравнению с группой приема плацебо было отмечено большую частоту случаев летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам и инсульта, а также повышение частоты серьезных нежелательных явлений, которые представляли собой особый интерес (гиперкалиемии, артериальной гипотензии и дисфункции 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, летальность в группе, получавшей рамиприл, составила 16,9%, а в группе плацебо - 22,6%. Это означает абсолютное снижение летальности на 5,7% и относительное снижение риска на 27% (95% ДИ [11-40%]).

Педиатрическая популяция. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 244 педиатрических пациентов с артериальной гипертензией (в 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 из расчета по массе тела. После завершения периода 4 недели было выявлено, что рамиприл был неэффективным по конечной точки - 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 педиатрических пациентов в возрасте 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)] из расчета по массе тела. В исследуемой педиатрической рамиприл ни проявлял линейного дозозависимый эффект.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема рамиприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Абсорбция составляет 50-60% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 1 часа. Период полувыведения рамиприла составляет 1 час. Рамиприл метаболизируется в печени. Основным метаболитом является рамиприлат, мощность которого как ингибитора АПФ в 6 раз больше по сравнению с рамиприлом. Максимальная концентрация рамиприлата в сыворотке крови достигается через 2-4 часа после введения, постоянная концентрация в плазме крови достигается через 4 дня.

Примерно 73% рамиприла и 56% рамиприлата связывается с белками плазмы крови.

Рамиприл и рамиприлат в основном выводятся с мочой (примерно 60%), преимущественно в виде метаболитов, и менее 2% от введенной дозы выводится в неизмененном виде рамиприла.

Рамиприлат выводится через несколько стадий. После введения рамиприла в терапевтической дозе конечный период полувыведения составляет от 13 до 17 часов.

У пациентов с почечной недостаточностью замедляется выделение рамиприла, рамиприлата и их метаболитов, поэтому дозу необходимо корректировать в зависимости от функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с печеночной недостаточностью метаболическое преобразование рамиприла в рамиприлат может замедляться из-за снижения активности

печеночных эстераз, что вызовет повышение концентрации рамиприла в сыворотке крови (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением 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 крови, которые снижаются медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприла с образованием рамиприлата был замедлен из-за снижения активности печеночных эстераз, а уровни рамиприла в плазме крови у этих пациентов были повышены. Впрочем, максимальные концентрации рамиприлата в этих пациентов не отличались от таковых у лиц с нормальной функцией печени.

Кормление грудью. После применения однократной дозы рамиприла внутри его уровне в грудном молоке были ниже предела обнаружения. Однако эффект при многократном применении неизвестен.

Педиатрическая популяция. Фармакокинетический профиль рамиприла исследовали в 30 педиатрических пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 2-16 лет 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 и во многом 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 уровни экспозиции, которые были выше, чем при применении максимальной рекомендуемой дозы 10 мг 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, 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 на крысах, кроликах и обезьянах, не выявили никаких тератогенных свойств препарата. Негативное влияние на фертильность не наблюдалось ни у самцов, ни у самок крыс.

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

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 частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и летальности у пациентов с:
- выраженным сердечно-сосудистым заболеванием атеротромботического генеза (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца или инсульта или заболевания периферических сосудов);
- сахарным диабетом, которые имеют по меньшей мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. раздел «Фармакологические свойства»).

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 «Фармакологические свойства»);
- выраженная клубочковая недиабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии ≥ 3 г в сутки (см. раздел «Фармакологические свойства»).
- Лечение сердечной недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями.
- Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение летальности 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

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящим в состав препарата или другим ингибиторам АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) (см. Раздел «Состав»).
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).
- Одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при наличии единственной почки.
- Беременность и планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Рамиприл не следует применять пациентам с артериальной гипотонией или гемодинамически нестабильными состояниями.
- Одновременное применение препарата Рамимед с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м²) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические»).
- 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

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(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 «Особенности применения», «Противопоказания» и «Фармакологические»).

Противопоказанные комбинации

Экстракорпоральное лечение, которое приводит к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такое как диализ или гемофильтрация с определенными мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитрила мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата приводит к повышенному риску тяжелых анафилактических реакций. Если такое лечение необходимо, следует принять решение о применении другого типа мембраны для диализа или другого класса антигипертензивных препаратов.

Предупреждения по применению

Соли калия, гепарин, диуретики, задерживают калий и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин): может появиться гиперкалиемия; поэтому необходим тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Антигипертензивные препараты (например диуретики) и другие вещества, которые могут уменьшить артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, большое потребление спиртного, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Следует предусмотреть вероятность риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Сосудосуживающие симпатомиметики и другие действующие вещества (эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект рамиприла: рекомендуется мониторинг артериального давления.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатические препараты и другие вещества, которые могут изменить количество клеток крови. Повышенная вероятность гематологических реакций.

Соли лития выведение лития может быть снижена из-за ингибиторы АПФ, и поэтому может повыситься токсичность лития. Следует проверять уровень лития в плазме крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков может увеличить риск токсичности лития и усилить уже повышенный риск токсичности лития из-за применения ингибиторов АПФ. Поэтому не рекомендуется комбинация рамиприла и гидрохлоротиазида с литием.

Противодиабетические препараты, включая инсулин: могут появиться гипогликемические реакции. Гидрохлоротиазид может усилить эффект противодиабетических препаратов, поэтому рекомендуется особенно

тщательный мониторинг глюкозы в крови в начальной фазе лечения.

Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота следует предусмотреть снижение антигипертензивного эффекта препарата Амприл® НЛ. Более того, сопутствующее лечение ингибиторами АПФ и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек и к повышению калиемии.

Пероральные антикоагулянты: антикоагулянтный эффект может быть снижен из-за одновременное применение гидрохлоротиазида.

Кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолон, большое количество солодки, слабительных средств (в случае длительного применения) и другие при одновременном назначении средства и средства, снижающие уровень калия в плазме повышенный риск гипокалиемии.

Сердечные гликозиды, активные вещества, как известно, удлиняют QT интервал, и антиаритмические препараты: их проаритмогенная токсичность может повыситься или их противоаритмический эффект уменьшается в присутствии электролитного дисбаланса (например гипокалиемии или гипомagneмии).

Метилдопа: возможен гемодиализ.

Холестирамин или другие энтерально введенные ионообменные вещества: снижается абсорбция гидрохлоротиазида. Сульфонамидные диуретики следует принимать не менее чем за 1:00 до или через 4-6 ч после приема этих препаратов.

Миорелаксанты, курареподобные: возможно усиление и удлинение эффекта релаксации мышц.

Соли кальция и лекарственные средства, повышающие уровень кальция в плазме повышение концентрации кальция в сыворотке крови должно быть предусмотрено в случае сопутствующего введения гидрохлоротиазида, поэтому необходимо тщательный мониторинг уровня кальция в сыворотке крови.

Карбамазепин риск симптоматической гипонатриемии через дополнительный эффект гидрохлоротиазида.

Контрастные соединения с йодом: в случае обезвоживания, вызванного диуретиками, включая гидрохлоротиазид, существует повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах контрастной соединения.

Пенициллин: гидрохлоротиазид выделяется в дистальных канальцах нефрона и замедляет выведение пенициллина.

Хинин: гидрохлоротиазид замедляет выведение хинина.

Гепарин: возможно повышение сывороточных концентраций калия.

Ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) или вилдаглиптин : возможно повышение риска развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно получают такие средства, как ингибиторы mTOR (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Начинать такую терапию следует с осторожностью (см. Раздел «Особенности применения»).

Особенности применения

Особые категории пациентов

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) с помощью лекарственных средств, содержащих алискирен

Двойная блокада ренин-ангиотензин-путем комбинированного применения рамиприла и алискиреном не рекомендуется, поскольку при этом существует повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и возникновения изменений в функции почек.

Пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (ШКФ < 60 мл/мин) комбинированное применение рамиприла и алискиреном противопоказано (см. «Противопоказания»).

У пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели или глотки. Неотложное лечение ангионевротического отека, который представляет угрозу для жизни, предусматривает немедленное введение эпинефрина (подкожно или медленно внутривенно), одновременно следует проводить контроль ЭКГ и артериального давления. В случае развития ангионевротического отека прием рамиприла следует прекратить. Нужно немедленно начать неотложную терапию. Рекомендуется госпитализация, наблюдение за больным в течение 12-24 часов минимум, и выписывать его можно только после того, как симптомы полностью исчезнут.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации. При применении ингибиторов АПФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается.

Перед проведением десенсибилизации следует временно прекратить прием рамиприла.

У пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника. Эти пациенты жаловались на боль в животе (с или без тошноты или рвоты) в некоторых случаях также возникал ангионевротический отек лица. Симптомы ангионевротического отека кишечника исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ.

Не существует достаточного соответствующего терапевтического опыта применения пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела).

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензиновой системы

При лечении пациентов, у которых активность ренин-ангиотензиновой системы повышена, следует проявлять особую осторожность. Такие больные имеют риск неожиданного и значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек в результате ингибирования АПФ, особенно когда ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначают впервые или впервые в высшей дозе. В начале получения препарата или при увеличении дозы следует проводить тщательный контроль АД пока существует возможность его резкого снижения.

Повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы, требующее медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, в частности:

- у пациентов с тяжелой, и особенно злокачественной гипертензией. На начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль;
- у пациентов с сердечной недостаточностью, особенно с тяжелой или такой, что лечилась другими препаратами, которые могут снижать артериальное давление. В случае тяжелой сердечной недостаточности в начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль;
- у пациентов с гемодинамически значимыми трудностями притока или оттока крови от левого желудочка (например, через стеноз аорты или стеноз митрального клапана или гипертрофической кардиомиопатией). На начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль;
- у пациентов с гемодинамически значимым стенозом почечной артерии. На начальной фазе лечения нужно тщательное медицинское наблюдение. Может возникнуть необходимость прекратить начатое лечение диуретиками;
- у пациентов, предварительно принимали диуретики. Если прекращение приема или снижение дозы диуретика невозможны, в начальной фазе

лечения требуется особый медицинский контроль;

- у пациентов, у которых существует или может развиваться недостаток жидкости или соли (в результате недостаточного потребления жидкости или соли, или, например, из-за диареи, рвоты или чрезмерное потоотделение, в случаях, когда компенсация недостатка жидкости и соли недостаточно);
- у пациентов, которым выполняют обширные хирургические вмешательства, или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензии.

В общем рекомендуется коррекция состояний дегидратации, гиповолемии или недостатка соли до начала лечения (однако для пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно оценить с точки зрения риска объемного перегрузки). При клинически значимых состояниях лечение можно начинать или продолжать лишь тогда, когда одновременно принимаются меры по предупреждению чрезмерного снижения артериального давления и ухудшение функции почек.

Пациенты с болезнями печени

У пациентов с нарушением функции печени ответ на лечение может быть либо увеличенной или уменьшенной. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом активность ренин-ангиотензиновой системы может быть существенно повышенной; поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

Пациенты со значительным снижением артериального давления подпадают под особый риск. Пациентам, для которых значительное снижение артериального давления представляет особый риск (например, пациенты с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий или сосудов, которые поставляют кровь в мозг), в начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль.

Лица пожилого возраста. У лиц пожилого возраста реакция на ингибиторы АПФ может быть более выраженной. В начале их лечения рекомендуется оценка почечной функции.

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

Мониторинг почек. Рекомендуется осуществлять мониторинг почечной функции до и во время проведения лечения и корректировать дозу, прежде всего в первые недели лечения ингибитором АПФ. Особенно тщательный контроль нужен для пациентов с:

- сердечной недостаточностью;
- вазоренальная заболеванием, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии. В последней группе больных даже незначительный рост
- уровня креатинина в сыворотке крови может свидетельствовать об одностороннем ухудшение функции почек;
- снижением функции почек;
- трансплантированной почкой.

Мониторинг баланса электролитов. Рекомендуется осуществлять регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови. Частый контроль уровня калия в сыворотке нужен пациентам с пониженной функцией почек.

Гиперкалиемия. 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, которые принимают соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови, или пациенты с такими состояниями как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. 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»).

Контроль электролитного равновесия. Гипонатриемия. У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции АДГ с последующим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать сывороточные уровни натрия у лиц пожилого возраста и у других пациентов, которые имеют риск развития гипонатриемии.

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 в начале лечения и пациентов с нарушенной функцией почек, сопутствующим коллагенозом (например системной красной волчанкой или склеродермией) 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 »).

Гематологический мониторинг. Рекомендуется осуществлять мониторинг количества лейкоцитов с целью своевременного выявления возможной лейкопении. Частый контроль рекомендован на начальной фазе лечения пациентов с пониженной функцией почек, с сопутствующей коллагеновой болезнью (например красная волчанка или склеродермия) или тех, кто лечился другими препаратами, которые могут вызвать изменения картины крови. Случаи нейтропении/агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга.

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

Кашель. При применении ингибиторов АПФ 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 ингибиторов АПФ.

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 другими механизмами).

Это, как правило, возможно в начале лечения или при переходе от терапии другими препаратами для лечения препаратом. 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 беременным (см. Раздел «Противопоказания»).

Кормление грудью

Из-за нехватки информации по применению рамиприла в период кормления грудью не рекомендуется назначать этот препарат женщинам, которые кормят грудью, и желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во время лактации является более безопасным, особенно при грудном кормлении новорожденных или недоношенных младенцев.

Способ применения и дозы

Препарат для перорального применения.

Препарат Рамимед рекомендуется принимать ежедневно в одно и то же время. Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Таблетки Рамимед следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать. При невозможности применения назначенной дозы применять рамиприл в соответствующей дозировке для обеспечения схем лечения, где рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг.

Взрослые.

Пациенты, диуретики. В начале лечения Рамимед может возникать артериальная гипотензия, развитие которой является более вероятным у пациентов, которые одновременно получают диуретики. В подобных случаях рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у таких пациентов возможно снижение ОЦК и / или количества электролитов.

Желательно прекратить применение диуретика за 2-3 дня до начала лечения Рамимед, если это возможно (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, препарат Рамимед следует начинать с дозы 1,25 мг. Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшее дозирование Рамимед 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. Рамимед можно применять в виде монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические»).

Начальная доза. Лечение препаратом Рамимед следует начинать постепенно, начиная с рекомендуемой начальной дозы 2,5 мг в сутки.

У пациентов со значительной активацией РААС после приема начальной дозы препарата 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 Рамимед составляет 10 мг в сутки. Как правило, препарат следует принимать 1 раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Рамимед 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.

(См. Приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, получающих диуретики).

Лечение заболевания почек.

У пациентов с диабетом и микроальбуминурией.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Рамимед составляет 1,25 мг 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу следует увеличивать. 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. Рекомендованная начальная доза препарата Рамимед составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу необходимо увеличивать. Через 1-2 недели лечения суточную дозу Рамимед 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. Рекомендованная начальная доза препарата Рамимед составляет 1,25 мг 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 в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. Дозу Рамимед титруют путем ее удвоения каждые 1-2 недели до достижения максимальной суточной дозы 10 мг. Желательно распределить дозу 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, назначать начальную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Если начальная доза 2,5 мг переносится плохо, следует применять дозу 1,25 мг 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.

(См. Приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, получающих диуретики).

Титрования дозы и поддерживающая доза. В дальнейшем суточную дозу повышать 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 ФК по классификации NYHA) сердечной недостаточностью сразу после инфаркта миокарда все еще недостаточно. Если все же принято решение о лечении таких пациентов этим препаратом, рекомендуется начинать терапию с дозы 1,25 мг 1 раз в сутки и любое ее увеличение проводить с чрезвычайной осторожностью.

Особые категории пациентов.

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

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

Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Лечение препаратом Рамимед 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.

Дети

Препарат Рамимед не рекомендуется применять детям, поскольку данных об эффективности и безопасности этого препарата для таких пациентов недостаточно.

Передозировка

Симптомы. Передозировка может вызвать чрезмерное расширение периферических сосудов (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечную недостаточность.

Лечение. 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

Поскольку рамиприл является антигипертензивным средством, многие его побочных эффектов являются вторичными относительно его способности снижать артериальное давление, вследствие чего происходит адренергическая обратная регуляция или гипоперфузия органов. Многие другие эффекты (например, влияние на баланс электролитов, определенные анафилактоидные реакции или воспалительные реакции слизистых оболочек) вызываются ингибированием АПФ или другими фармакологическими эффектами этого класса лекарственных средств. К серьезным побочным реакциям относятся ангионевротический отек, постоянный кашель, гиперкалиемия, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения/агранулоцитоз.

Со стороны сердца: ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда; тахикардия аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; 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; недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая

анемия.

Гематологические реакции на действие ингибиторов АПФ чаще возникают у пациентов с нарушением функции почек и у тех, кто имеет сопутствующее коллагеновых заболеваний (например, красная волчанка или склеродермия), или у тех, кто применяет другие препараты, которые могут вызвать изменения в составе крови.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия; тремор, нарушение равновесия; церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака; нарушения психомоторных функций; чувство жжения; паросмия.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, включая нечеткость зрения; конъюнктивит.

Со стороны органов слуха и лабиринта: нарушение слуха, шум в ушах.

Со стороны дыхательной системы: непродуктивный раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка бронхоспазм, в том числе обострение астмы заложенность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота панкреатит (в редких случаях сообщалось о летальных последствиях 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; стоматит.

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: сыпь, в частности макулопапулезная; ангионевротический отек нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход; зуд, гипергидроз; эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз; реакция фоточувствительности; токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, псориазический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная сыпь или энантема, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные спазмы, миалгия артралгия.

Эндокринные расстройства: синдром ненадлежащего секреции АДГ (СНСАГ).

Метаболические и алиментарные нарушения: повышение уровня калия в крови анорексия, снижение аппетита снижение уровня натрия в крови.

Со стороны сосудов: артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки; приливы; стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит феномен Рейно.

Нарушение общего состояния: боль в груди, усталость; пирексия; астения.

Со стороны иммунной системы: анафилактические и анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгатов билирубина холестатическая желтуха, повреждения печеночных клеток; острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях - с летальным исходом).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо гинекомастия.

Со стороны психики: снижение настроения, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость состояние спутанности сознания; нарушение внимания.

Педиатрическая популяция. 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 (то есть от $\geq 1/100$ до $<1/10$) в педиатрической и нечасто (то есть от $\geq 1/1000$ до $<1/100$) в популяции взрослых пациентов.

Конъюнктивит: часто (то есть от $\geq 1/100$ до $<1/10$) в педиатрической и редко (то есть от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$) в популяции взрослых пациентов.

Тремор и крапивница: нечасто (то есть от $\geq 1/1000$ до $<1/100$) в педиатрической и редко (то есть от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$) в популяции взрослых пациентов.

Общий профиль безопасности рамиприла у детей и взрослых значимо не отличается.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях в период после регистрации препарата является важным мероприятием. Они позволяют продолжать мониторинг соотношения польза / риск при применении данного лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о случаях каких-либо побочных реакций с помощью системы фармаконадзора Украины.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Медокеми ЛТД (Центральный Завод) / Medochemie LTD (Central Factory).

Актавис ЛТД / Actavis LTD.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1-10 ул. Константинуполес, Лимассол, 3011, Кипр / 1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus.

БЛБ015, БЛБ016, Балебел Индастриал Истейт, Зейтан ЗТН3000, Мальта / BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.

Источник инструкции

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