

Состав

действующее вещество: рамиприл;

1 таблетка содержит 10 мг рамиприла;

вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: белые или почти белые продолговатые таблетки с насечкой с обеих сторон; верхний штамп: НМО/НМО.

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 приводят 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, если необходимо, 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).

Таблица 1. Исследование HOPE: основные результаты

Показатель	Рамиприл, %	Плацебо, %	Относительный риск (95 % доверительный интервал)	Значение р
Все пациенты	n=4,645	N=4,652		
Первичная комбинированная конечная точка	14	17,8	0,78 (0,7–0,86)	<0,001
<i>Инфаркт миокарда</i>	9,9	12,3	0,80 (0,7–0,9)	<0,001
<i>Сердечно- сосудистая смерть</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
<i>Инсульт</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
Вторичные конечные точки				
<i>Смерть по любой причине</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
<i>Потребность в реваскуляризации</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,1)	не достоверны
<i>Госпитализация по поводу сердечной недостаточности</i>	3,2	2,5	0,88 (0,7–1,1)	0,25
<i>Осложнения, связанные с сахарным диабетом</i>	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, 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-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, 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), 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 проспективно 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 мес 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-альдостероновой системы(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)] изучалось применение комбинации ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

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

Эти исследования не показали значимых преимуществ комбинированной терапии по почечным и/или сердечно-сосудистым последствиям и смертности, 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 диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (исследование влияния алискиреном на состояние пациентов с сахарным диабетом 2-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 2-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 по сравнению с группой приема плацебо было отмечено большую частоту случаев смерти 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, смертность в группе, получавшей рамиприл, составила 16,9%, а в группе плацебо - 22,6%. Это означает абсолютное снижение смертности 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 (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 из расчета по массе тела. По окончании

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 не проявлял линейного дозозависимый эффект.

Фармакокинетика

Всасывания. После приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация 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%.

Максимальная концентрация 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 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 насыщающего связывания с АПФ и медленную диссоциации по связи с ферментом рамиприлат обладает пролонгированной терминальной фазой выведения 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 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, которая снижается 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.

Кормления грудью. После применения однократной дозы рамиприла внутри его уровне в грудном молоке были ниже границы обнаружения. Однако эффект при многократном применении не известен.

Педиатрическая популяция. Фармакокинетический профиль рамиприла исследовался 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 в значительной степени 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 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 фармакодинамического 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 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 смертности у пациентов с:

- выраженным сердечно-сосудистым заболеваниям 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 «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/сут (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Лечение сердечной недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями.

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение смертности во время 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 (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 и кормления грудью»).

Рамиприл не следует применять пациентам с артериальной гипотонией или гемодинамически нестабильными состояниями.

Одновременное применение препарата Тритаце с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации (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 «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакологические»).

Противопоказаны комбинации.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Лечение рамиприлом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана. Лечение сакубитрилом/вальсартаном следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы рамиприла.

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, 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.

Комбинации, требующие мер.

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм и его фиксированные комбинации с

сульфаметоксазол, такролимус, циклоспорин). 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 «Особенности применения» относительно диуретиков).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект препарата Тритаце®. 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 Тритаце®. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском ухудшения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

Соль. При избыточном потреблении соли возможно ослабление гипотензивного эффекта препарата.

Специфическая гипосенсибилизация. Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Считается, что такой эффект может также наблюдаться и по другим аллергенам.

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»).

Ингибиторы неприлизину. Сообщалось о потенциальный рост риска развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора НЭП (нейтральной эндопептидазы), например рацекадотрилу (см. Раздел «Особенности применения»).

Сакубитрил/валсартан. Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека.

Особенности применения

Особые группы пациентов

Беременность. Лечение ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует начинать в период беременности. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибитором АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II 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 при необходимости начать лечение другим препаратом (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы(РААС).

Существуют доказательные данные в пользу того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе развития 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, она должна применяться только под наблюдением специалиста и при частого и тщательного контроля функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

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

Пациенты, у которых существует особый риск возникновения артериальной гипотензии.

Пациенты со значительным повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У пациентов со значительным повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы 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 ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 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;
- которым 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).

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. См. раздел «Способ применения и дозы».

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

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

Ангионевротический отек. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. Раздел «Побочные реакции»). Риск ангионевротического отека повышается у пациентов, одновременно получающих такие лекарственные средства, которые могут вызвать ангионевротический отек, такие как ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин или ингибиторы неприлизину (НЭП) (такие как рацекадотрил).

Комбинация рамиприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказана из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае развития Ангионевротического отека прием препарата Тритаце® следует прекратить. Нужно 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 Тритаце®, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой/рвотой или без них).

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 препарата Тритаце®.

Контроль электролитного равновесия. Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая препарат Тритаце®, 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 »).

Этнические различия. Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы 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 при 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 с терапии другими препаратами для лечения препаратом Тритаце®. 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»).

Кормления грудью. Из-за нехватки информации по применению рамиприла во время кормления грудью (см. Раздел «Фармакологические свойства») 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 вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев.

Способ применения и дозы

Препарат для перорального применения.

Препарат Тритаце® 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 Тритаце® следует глотать

целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

При невозможности применения назначенной дозы применять рамиприл в соответствующей дозировке.

Взрослые.

Пациенты, которые принимают диуретики. В начале лечения Тритаце® 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 количества электролитов.

Если возможно, желательно прекратить применение диуретика за 2-3 дня до начала лечения Тритаце® (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, препарат Тритаце® следует начинать с дозы 1,25 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке). Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшее дозирование Тритаце® 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. Тритаце® можно применять в качестве 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 Тритаце® следует начинать постепенно, начиная с рекомендуемой начальной дозы 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) в сутки.

У пациентов со значительной активацией ренин-ангиотензин-после приема начальной дозы может возникать значительное снижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 1,25 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке), 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 Тритаце® составляет 10 мг в сутки. Как правило, препарат принимают 1 раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Тритаце® составляет 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) 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.

Лечение заболевания почек.

Пациенты с диабетом и микроальбуминурией.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Тритаце® составляет 1,25 мг (применять рамиприл 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 (применять рамиприл в соответствующей дозировке), а затем до 5 мг через 2 недели лечения.

Пациенты с диабетом и не менее одним фактором сердечно-сосудистого риска.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Тритаце® составляет 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) 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 Тритаце® рекомендуется удвоить до 5 мг, а затем до 10 мг через 2-3 недели лечения. Целевая суточная доза составляет 10 мг.

Пациенты с недиабетической нефропатией, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии ≥ 3 г/сут.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Тритаце® составляет 1,25 мг (применять рамиприл 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 (применять рамиприл в соответствующей дозировке), 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 (применять рамиприл в соответствующей дозировке) в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. Дозу Тритаце® 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, назначают начальную дозу 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) 2 раза в сутки в течение 3 дней. Если начальная доза 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) переносится плохо, тогда следует применять дозу 1,25 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке). 2 раза в сутки в течение 2 дней с последующим повышением до 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) и 5 мг 2 раза в сутки. Если дозу можно повысить до 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) 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 (применять рамиприл в соответствующей дозировке) 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 все еще недостаточно. Если все же принято решение о лечении таких пациентов этим препаратом, рекомендуется начинать терапию с

дозы 1,25 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке) 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/сут (применять рамиприл в соответствующей дозировке)) нет, а максимальная суточная доза - 10 мг;
- если клиренс креатинина 30-60 мл/мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг/сут (применять рамиприл в соответствующей дозировке)) нет, а максимальная суточная доза - 5 мг;
- если клиренс креатинина 10-30 мл/мин, начальная суточная доза составляет 1,25 мг/сут (применять рамиприл в соответствующей дозировке), а максимальная суточная доза - 5 мг;
- пациенты с артериальной гипертензией, находящихся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится незначительно; начальная доза составляет 1,25 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке), 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 Тритаце® пациентов с нарушениями функции печени следует начинать под тщательным контролем, а максимальная суточная доза таких случаях должна составлять 2,5 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке).

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 рамиприл в соответствующей дозировке).

Смотрите приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, получающих диуретики.

Дети

Препарат Тритаце® не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данных об эффективности и безопасности этого препарата для таких пациентов недостаточно.

Передозировка

Симптомами, связанными с передозировкой ингибиторов АПФ, могут быть чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензии, 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 (ангиотензинамиду). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

Побочные реакции

Профиль безопасности препарата Тритаце® содержит данные о постоянный кашель и реакции, вызванные артериальной гипотензии. 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 $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$) очень редко ($<1/10\ 000$), неизвестно (нельзя рассчитать по имеющимся данным). В каждой группе побочные явления представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 2.

Класс системы органов	Побочные реакции по частоте			
	Часто	Нечасто	Редко	Очень

сердечные расстройства		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	
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	
Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	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 исключительно при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, в т.ч. ассоциированный с гастритом, запором, сухостью 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	Ангионевротический отек в очень исключительных случаях - обструкция дыхательных путей вследствие ангионевро-ческого отека, может иметь летальный исход; зуд, гипергидроз	Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис	Реакция фоточувствительности
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Мышечные спазмы, миалгия	Артралгия		

Эндокринные расстройства				
Метаболические и алиментарные расстройства	Повышение уровня калия в крови	Анорексия, снижение аппетита		
Сосудистые расстройства	Артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки	Ощущение приливов	Стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит	
Нарушение общего состояния	Боль в груди, усталость	Пирексия	Астения	
Со стороны иммунной системы				
Гепатобилиарные системы		Повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгова-ного билирубина	Холестатическая желтуха, поражение 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	

Педиатрическая популяция. Безопасность применения рамиприла изучалась с участием 325 детей и подростков в возрасте 2-16 лет в ходе 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 (то есть от $\geq 1/100$ до $<1/10$) в педиатрической и нечасто (то есть от $\geq 1/1000$ до $<1/100$) у 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 $<1/1000$) у 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 $<1/1000$) у взрослых пациентов.

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

Сообщение о подозреваемых побочных реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции 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

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

САНОФИ С.П.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

С.С. 17 КМ 22 - 67019 СКОППИТО (АКВИЛА), Италия.

Источник инструкции

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