

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.06.2015 № 323
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10982/01/02
UA/10982/01/03
UA/10982/01/04

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.09.2018 № 1635

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РАМІЗЕС
(RAMIZES)

Склад:

діюча речовина: ramipril;

1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 2,5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований 1500, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172);

таблетки по 5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований 1500, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172);

таблетки по 10 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований 1500, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, світло-жовтого кольору з фаскою та рисою, зі слабким специфічним запахом або без запаху. На поверхні таблеток допускаються незначні вкраплення і мармуровість;

таблетки по 5 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, світло-рожевого кольору з фаскою та рисою, зі слабким специфічним запахом або без запаху. На поверхні таблеток допускаються незначні вкраплення і мармуровість;

таблетки по 10 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, білого або майже білого кольору з фаскою і рисою, зі слабким специфічним запахом або без запаху. На поверхні таблеток допускається незначна мармуровість.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Раміприл. Код АТХ С09А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Рамізес – антигіпертензивний засіб, інгібітор АПФ. Пригнічуючи синтез ангіотензину II, препарат знижує його вазоконстрикторну дію і стимулюючий вплив на секрецію альдостерону. Підвищує активність реніну в плазмі, а також інгібує метаболізм брадикініну.

Прийом раміприлу спричиняє помітне зниження опору периферичних артерій. Загалом нирковий плазмотік і швидкість клубочкової фільтрації істотно не змінюються.

Введення раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску в положенні лежачи і стоячи, без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після перорального застосування одноразової дози проявляється через 1-2 години. Максимальний ефект одноразової дози, як правило, досягається через 3-6 годин та зазвичай триває 24 години.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом спостерігається через 3-4 тижні. При довготривалій терапії він зберігається протягом 2 років.

У відповідь на різке припинення приймання раміприлу не відбувається швидкого і сильного підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів з клінічними проявами серцевої недостатності, лікування яких розпочинали через 3-10 днів після гострого інфаркту міокарда, раміприл знижував ризик летальності на 27 % порівняно з плацебо. Також було виявлено зниження інших ризиків, включаючи ризик несподіваної смерті (на 30 %) і ризик прогресування хвороби до розвитку серйозної/стійкої серцевої недостатності (на 23 %). Крім того, на 26 % зменшувалась імовірність пізнішої госпіталізації через серцеву недостатність.

У пацієнтів з недіабетичною або діабетичною явною нефропатією раміприл знижує швидкість прогресії ниркової недостатності та настання кінцевої стадії ниркової недостатності, та внаслідок цього – потребу в проведенні діалізу або трансплантації нирки. У пацієнтів, які мають недіабетичну або діабетичну початкову нефропатію, раміприл зменшує екскрецію альбуміну.

У пацієнтів, які мають підвищений серцево-судинний ризик через наявність захворювань судин або цукрового діабету, раміприл знижує частоту настання інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. Крім того, раміприл зменшує загальну летальність і виникнення потреби в ревазуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії в загальній групі пацієнтів, хворих на діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

Фармакокінетика.

Пресистемний метаболізм раміприлу з утворенням активного метаболіту раміприлату відбувається в печінці. Крім такої активації з утворенням раміприлату, раміприл глюкуронізується і перетворюється на раміприл дикетопіперазин (ефір). Раміприлат також глюкуронізується і перетворюється на раміприлат дикетопіперазин (кислоту).

Біодоступність раміприлату після перорального прийому 2,5 мг і 5 мг раміприлу становить приблизно 45 %. Встановлено, що раміприл проникає в грудне молоко.

Раміприл швидко абсорбується після перорального прийому. Абсорбція раміприлу становить не менше 56 %. Прийом раміприлу разом з їжею не виявив значного впливу на абсорбцію.

Максимальна плазмова концентрація раміприлу досягається через 1 годину після перорального прийому. Період напіввиведення раміприлу становить приблизно 1 годину. Пікова концентрація раміприлату в плазмі крові спостерігається між 2 і 4 годинами після перорального прийому раміприлу.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить приблизно 3 години. Після цього настає перехідна фаза (з напівперіодом приблизно 15 годин), а потім – кінцева фаза, під час якої плазмові концентрації раміприлату є дуже низькими, з напівперіодом приблизно 4-5 днів.

Наявність кінцевої фази зумовлена повільною дисоціацією раміприлату з близького, але насиченого зв'язку з АПФ.

Незважаючи на тривалу кінцеву фазу виведення, після одноразового застосування раміприлу в дозі 2,5 мг і вище стаціонарний стан досягається вже приблизно через 4 дні. Після багаторазового прийому «ефективний» період напіввиведення, залежно від дози, становить 13-17 годин. Період напівдисоціації раміприлату з АПФ – 10,7 години, що свідчить про високу активність.

Зв'язування раміприлу і раміприлату з білками сироватки становить приблизно 73 % і 56 % відповідно.

У здорових добровольців віком від 65 до 76 років кінетика раміприлу і раміприлату подібна до тої, що спостерігається у молодих здорових добровольців.

При зниженій функції нирок виведення раміприлату зменшується, нирковий кліренс раміприлату знижується пропорційно до кліренсу креатиніну. Це спричиняє підвищення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються значно повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

При введенні високих доз (10 мг), при порушеній функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається пізніше, плазмові концентрації раміприлу зростають і виведення раміприлату сповільнюється.

Так само, як і в здорових добровольців та пацієнтів з артеріальною гіпертензією, після перорального прийому 5 мг раміприлу 1 раз на добу протягом 2 тижнів у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю значної кумуляції раміприлу і раміприлату не спостерігалось.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г/на добу.

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Не слід застосовувати разом із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації. Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату – з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншої діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Комбіноване застосування препарату Рамізес із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або тяжкими порушеннями функції нирок і не рекомендоване іншим категоріям пацієнтів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Комбінації, що вимагають запобіжних заходів.

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин). Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші речовини, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Слід очікувати збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування» стосовно діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект препарату Рамізес. Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни картини крові. Підвищена імовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Солі літію. Інгібітори АПФ можуть зменшити екскрецію літію, що може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно ретельно контролювати рівень літію.

Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін. Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Рамізес. Більш того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП супроводжується підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Сіль. При надмірному споживанні солі можливе послаблення гіпотензивного ефекту препарату.
Специфічна гіпосенсибілізація. Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Особливості застосування.

Особливі категорії пацієнтів.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за допомогою лікарських засобів, що містять аліскірен.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом комбінованого застосування препарату Рамізес та аліскірену не рекомендується, оскільки при цьому існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та виникнення змін у функції нирок.

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв) комбіноване застосування препарату Рамізес та аліскірену протипоказане.

Пацієнти, у яких існує особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Пацієнти зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У пацієнтів зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик призначають вперше або вперше підвищують дозу. Суттєвого підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, для пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою перешкодою для притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад зі стенозом аортального або мітрального клапана);
- з одностороннім стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує або може розвинутиися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Як правило, рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючі заходи слід ретельно зважити щодо ризику виникнення перевантаження об'ємом).

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Рамізес може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно виявляти особливу обережність.

Транзиторна або персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.

Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії. У початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Хірургічне втручання. Якщо це можливо, лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

Контроль функції нирок. Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час проведення лікування та корегувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо для пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату Рамізес слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом щонайменше 12-24 годин і може бути виписаний після повного зникнення симптомів. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи Рамізес, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації. При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Рамізес.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи препарат Рамізес, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти із нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або

пацієнти з такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії і анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити на початку лікування та за пацієнтами з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад системним червоним вовчаком або склеродермією) або тими, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і у інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути зумовлено тим, що у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференційній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат Рамізес не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Годування груддю. Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному вигодовуванні новонароджених або недоношених немовлят.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Деякі побічні ефекти (наприклад деякі симптоми зниження артеріального тиску, зокрема запаморочення) можуть негативно впливати на здатність пацієнта концентрувати увагу і швидкість психомоторних реакцій, особливо на початку лікування або при переході з лікування іншими препаратами. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

Спосіб застосування та дози.

Препарат для перорального застосування.

Препарат Рамізес рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки Рамізес слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

Дорослі.

Пацієнти, які застосовують діуретики. На початку лікування препаратом Рамізес може виникати артеріальна гіпотензія, розвиток якої є більш імовірним у пацієнтів, які одночасно

отримують діуретики. У таких випадках рекомендується проявляти обережність, оскільки у цих пацієнтів можливе зниження ОЦК та/або кількості електролітів.

Багато припинити застосування діуретика за 2-3 дні до початку лікування препаратом Рамізес, якщо це можливо (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування раміприлом слід починати з дози 1,25 мг. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату Рамізес слід корегувати залежно від цільового рівня артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія.

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та результатів контрольних вимірювань артеріального тиску. Рамізес можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

Початкова доза. Лікування препаратом Рамізес слід розпочинати поступово, з рекомендованої початкової дози 2,5 мг на добу.

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза раміприлу становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом.

Титування дози та підтримуюча доза. Дозу можна подвоювати кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза препарату Рамізес становить 10 мг на добу. Як правило, препарат приймати 1 раз на добу.

Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Рамізес становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату дозу слід поступово збільшувати. Рекомендується подвоїти дозу через 1-2 тижні лікування, а потім – ще через 2-3 тижні – збільшити її до цільової підтримуючої дози 10 мг 1 раз на добу (також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

Лікування захворювання нирок.

У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза раміприлу становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 2 тижні лікування добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

У пацієнтів з діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Рамізес становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 1-2 тижні лікування добову дозу препарату Рамізес рекомендується подвоїти до 5 мг, а потім до 10 мг ще через 2-3 тижні лікування. Цільова добова доза становить 10 мг.

У пацієнтів з недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г/на добу.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза раміприлу становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

Серцева недостатність із клінічними проявами.

Початкова доза. Для пацієнтів, стан яких стабілізувався після лікування діуретиками, рекомендована початкова доза становить 1,25 мг на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу препарату Рамізес слід титрувати шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розподілити дозу на 2 прийоми.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда при наявності серцевої недостатності.

Початкова доза. Через 48 годин після виникнення інфаркту міокарда пацієнтам, стан яких є клінічно та гемодинамічно стабільним, слід призначати початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити (також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу підвищувати шляхом її подвоєння з інтервалом у 1-3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 рази на добу. Коли це можливо, підтримуючу добову дозу розподіляти на 2 прийоми. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ФК за класифікацією NYHA) одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів цим препаратом, рекомендується розпочинати терапію з дози раміприлу 1,25 мг 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Добова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну:

- якщо кліренс креатиніну становить ≥ 60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг/добу, а максимальна добова доза – 5 мг;
- пацієнти з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі: при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою; початкова доза становить 1,25 мг, а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Лікування препаратом Рамізес пацієнтів з порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках повинна становити 2,5 мг.

Пацієнти літнього віку. Початкова доза повинна бути нижчою, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово з огляду на вищу імовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу.

Діти.

Препарат Рамізес не рекомендується застосовувати дітям, оскільки даних стосовно ефективності та безпечності цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

Передозування.

Симптомами, пов'язаними з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть бути надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардія, порушення електролітного балансу та ниркова недостатність. За станом пацієнта слід ретельно спостерігати та проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі введення агоністів альфа 1-адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду).

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

З боку серцевої системи: ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе, стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт, феномен Рейно, відчуття припливів.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові.

З боку дихальної системи: непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка, закладеність носа, бронхоспазм, у тому числі загострення астми.

З боку шлунково-кишкового тракту: запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит (повідомлялось про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, гастрит, запор, сухість у роті, глосит, афтозний стоматит.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівнів печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну, холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин, гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком).

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія, тремор, розлади рівноваги, церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печіння, паросмія.

З боку органів зору: порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху: порушення слуху, дзвін у вухах.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, зокрема макулопапульозні, ангіоневротичний набряк (обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку може мати летальний наслідок), свербіж, кропив'янка, гіпергідроз, ексфоліативний дерматит, оніхоліз, реакція фоточутливості, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м'язові спазми, міалгія, артралгія.

З боку ендокринної системи: синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування: підвищення рівня калію у крові, анорексія, зниження апетиту, зниження рівня натрію в крові.

З боку крові та лімфатичної системи: еозинофілія, зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів, недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антиядерних антитіл.

З боку репродуктивної системи: транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо, гінекомастія.

З боку психіки: зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість, стан сплутаної свідомості, порушення уваги.

Загальні розлади: біль у грудях, астенія, пірексія, втомлюваність.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 07.09.2018.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
05.06.2015 № 323
Регистрационное удостоверение
№ UA/10982/01/02
UA/10982/01/03
UA/10982/01/04

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
07.09.2018 № 1635

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

РАМИЗЕС
(RAMIZES)

Состав:

действующее вещество: ramipril;

1 таблетка содержит рамиприла 2,5 мг, или 5 мг, или 10 мг;

вспомогательные вещества:

таблетки по 2,5 мг: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, крахмал прежелатинизированный 1500, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172);

таблетки по 5 мг: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, крахмал прежелатинизированный 1500, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172);

таблетки по 10 мг: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, крахмал прежелатинизированный 1500, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 2,5 мг: таблетки плоскоцилиндрической формы, светло-желтого цвета с фаской и риской, со слабым специфическим запахом или без запаха. На поверхности таблеток допускаются незначительные вкрапления и мраморность;

таблетки по 5 мг: таблетки плоскоцилиндрической формы, светло-розового цвета с фаской и риской, со слабым специфическим запахом или без запаха. На поверхности таблеток допускаются незначительные вкрапления и мраморность;

таблетки по 10 мг: таблетки плоскоцилиндрической формы, белого или почти белого цвета с фаской и риской, со слабым специфическим запахом или без запаха. На поверхности таблеток допускается незначительная мраморность.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), монокомпонентные. Рамиприл. Код АТХ С09А А05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Рамизес – антигипертензивное средство, ингибитор АПФ. Подавляя синтез ангиотензина II, препарат снижает его вазоконстрикторное действие и стимулирующее влияние на секрецию альдостерона. Повышает активность ренина в плазме, а также ингибирует метаболизм брадикинина.

Прием рамиприла вызывает заметное снижение сопротивления периферических артерий. В общем почечный плазмоток и скорость клубочковой фильтрации существенно не меняются. Введение рамиприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя, без компенсаторного роста частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект после перорального применения однократной дозы проявляется через 1-2 часа. Максимальный эффект однократной дозы, как правило, достигается через 3-6 часов и обычно длится 24 часа.

Максимальный антигипертензивный эффект при продолжительном лечении рамиприлом наблюдается через 3-4 недели. При продолжительной терапии он сохраняется на протяжении 2 лет. В ответ на резкое прекращение приема рамиприла не происходит быстрого и сильного увеличения артериального давления.

У пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, лечение которых начинали через 3-10 дней после острого инфаркта миокарда, рамиприл снижал риск летальности на 27 % по сравнению с плацебо. Также было выявлено снижение других рисков, включая риск неожиданной смерти (на 30 %) и риск прогрессирования болезни до развития серьезной/стойкой сердечной недостаточности (на 23 %). Кроме того, на 26 % уменьшалась вероятность поздней госпитализации в связи с сердечной недостаточностью.

У пациентов с недиабетической или диабетической явной нефропатией рамиприл снижает скорость прогрессии почечной недостаточности и наступление конечной стадии почечной недостаточности, и вследствие этого – потребность в проведении диализа или трансплантации почки. У пациентов с недиабетической или диабетической начальной нефропатией рамиприл снижает экскрецию альбумина.

У пациентов, которые имеют повышенный сердечно-сосудистый риск в связи с наличием заболеваний сосудов или сахарного диабета, рамиприл снижает частоту наступления инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, рамиприл снижает общую летальность и возникновение потребности в реваскуляризации, а также задерживает возникновение и прогрессию застойной сердечной недостаточности. Рамиприл снижает риск развития нефропатии в общей группе пациентов, больных диабетом. Рамиприл также существенно снижает частоту возникновения микроальбуминурии. Такие эффекты наблюдались у пациентов как с артериальной гипертензией, так и с нормотензией.

Фармакокинетика.

Пресистемный метаболизм рамиприла с образованием активного метаболита рамиприлата происходит в печени. Кроме такой активации с образованием рамиприлата, рамиприл подвергается глюкуронизации и превращается в рамиприл дикетопиперазин (эфир). Рамиприлат также глюкуронизируется и превращается в рамиприлат дикетопиперазин (кислоту).

Биодоступность рамиприлата после перорального приема 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45 %. Установлено, что рамиприл проникает в грудное молоко.

Рамиприл быстро абсорбируется после перорального приема. Абсорбция рамиприла составляет не менее 56 %. Прием рамиприла вместе с пищей не выявил значительного влияния на абсорбцию.

Максимальная плазменная концентрация рамиприла достигается через 1 час после перорального приема. Период полувыведения рамиприла составляет приблизительно 1 час. Пиковая концентрация рамиприлата в плазме крови наблюдается между 2 и 4 часами после перорального приема рамиприла.

Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови происходит в несколько фаз. Полупериод начальной фазы распределения и элиминации составляет около 3 часов. После этого наступает переходная фаза (с полупериодом приблизительно 15 часов), а затем – конечная фаза, во время которой плазменные концентрации рамиприлата очень низкие, с полупериодом приблизительно 4-5 дней.

Наличие конечной фазы обусловлено медленной диссоциацией рамиприлата из тесной, но насыщенной связи с АПФ.

Несмотря на продолжительную конечную фазу выведения, после однократного применения рамиприла в дозе 2,5 мг и выше стационарное состояние достигается уже приблизительно через 4 дня. После многократного приема «эффективный» период полувыведения, в зависимости от дозы, составляет 13-17 часов. Период полудиссоциации рамиприлата с АПФ – 10,7 часа, что свидетельствует о высокой активности.

Связывание рамиприла и рамиприлата с белками сыворотки крови составляет около 73 % и 56 % соответственно.

У здоровых добровольцев с 65 до 76 лет кинетика рамиприла и рамиприлата подобна таковой у здоровых добровольцев молодого возраста.

При сниженной функции почек выведение рамиприлата снижается, почечный клиренс рамиприлата снижается пропорционально клиренсу креатинина. Это вызывает повышение плазменных концентраций рамиприлата, которые снижаются значительно медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

При введении высоких доз (10 мг), при нарушенной функции печени преобразование рамиприла в рамиприлат происходит позже, плазменные концентрации рамиприла возрастают и выведение рамиприлата замедляется.

Так же, как и у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией, после перорального приема 5 мг рамиприла 1 раз в сутки на протяжении 2 недель у пациентов с застойной сердечной недостаточностью значительной кумуляции рамиприла и рамиприлата не наблюдалось.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение артериальной гипертензии.

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

- выраженным сердечно-сосудистым заболеванием атеротромботического генеза (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта или заболевания периферических сосудов);
- диабетом, которые имеют не менее одного фактора сердечно-сосудистого риска.

Лечение заболевания почек:

- начальная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие микроальбуминурии;
- выраженная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии, у пациентов, имеющих не менее одного фактора сердечно-сосудистого риска (см. раздел «Фармакологические свойства»);
- выраженная клубочковая недиабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии ≥ 3 г/сутки.

Лечение сердечной недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями.

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение летальности во время острой стадии инфаркта миокарда у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при условии начала лечения более чем через 48 часов после возникновения острого инфаркта миокарда.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, или к другим ингибиторам АПФ.

Беременные или женщины, планирующие беременность (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).

Значительный двухсторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при наличии единственной функционирующей почки.

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

Не следует применять вместе с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом, умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин).

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения, приводящих к контакту крови с негативно заряженными поверхностями, поскольку такое применение может привести к анафилактическим реакциям тяжелой степени. Такие экстракорпоральные методы лечения включают диализ или гемофильтрацию с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказанные комбинации. 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 применении другого класса антигипертензивных средств.

Комбинированное применение препарата Рамизес с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или тяжелыми нарушениями функции почек и не рекомендуется другим категориям пациентов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Комбинации, требующие предупредительных мер.

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, повышающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, 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 изопроterenол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект препарата Рамизес. 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 экскрецию 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 Рамизес. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП сопровождается повышенным риском ухудшения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

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

Специфическая гипосенсибилизация. Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактических реакций на яд насекомых.

Считается, что такой эффект может также наблюдаться и в отношении других аллергенов.

Особенности применения.

Особые категории пациентов.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью лекарственных средств, содержащих алискирен.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного применения препарата Рамизес и алискирена 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 (СКФ < 60 мл/мин) комбинированное применение препарата Рамизес и алискирена противопоказано.

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 ухудшения 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, требующего медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, для пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- с гемодинамически значимым препятствием 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;
- у которых существует или может развиться нехватка жидкости или электролитов (включая тех, кто получает диуретики);
- с циррозом печени и/или асцитом;
- которым выполняют обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию.

Как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или нехватки электролитов к началу лечения (однако для пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие мероприятия следует тщательно взвесить в отношении риска возникновения перегрузки объемом).

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом Рамизес может быть или усиленным, или уменьшенным. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени, который сопровождается отеками и/или асцитом, активность ренин-ангиотензиновой системы может быть существенно повышенной; поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

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 нужно особое медицинское наблюдение.

Пациенты пожилого возраста. См. раздел «Способ применения и дозы».

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

Контроль функции почек. Функцию почек необходимо оценивать до и во время проведения лечения и корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный контроль нужен за пациентами с нарушением функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Существует риск ухудшения почечной функции, особенно для пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки.

Ангионевротический отек. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. раздел «Побочные реакции»). В случае развития ангионевротического отека прием препарата Рамизес следует прекратить. Необходимо

немедленно начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение не менее 12-24 часов и может быть выписан после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая Рамизес, 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 Рамизес.

Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая препарат Рамизес, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. К группе риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты старше 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, пациенты, принимающие 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 вышеуказанных препаратов считается целесообразным, то рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Нейтропения/агранулоцитоз. Случаи нейтропении/агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желателен проводить в начале лечения и за пациентами 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 отличия. Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и у других ингибиторов АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выражено 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. Характерным является то, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля вследствие применения ингибиторов АПФ.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Препарат Рамизес не должен применяться беременными или женщинами, которые планируют забеременеть. Если во время лечения этим лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения у беременных.

Кормление грудью. Из-за недостатка информации о применении рамиприла во время кормления грудью не рекомендуется назначать этот препарат женщинам, кормящим грудью, и желателен отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во время лактации более безопасно, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных грудных детей.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Некоторые побочные эффекты (например некоторые симптомы снижения артериального давления, в частности головокружение) могут негативно влиять на способность пациента концентрировать внимание и скорость психомоторных реакций, особенно в начале лечения или при переходе с лечения другими препаратами. После приёма первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять автотранспортом или работать с другими механизмами на протяжении нескольких часов.

Способ применения и дозы.

Препарат для перорального применения.

Препарат Рамизес 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 Рамизес следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

Взрослые.

Пациенты, применяющие диуретики. В начале лечения препаратом Рамизес может возникать артериальная гипотензия, развитие которой более вероятно у пациентов, одновременно получающих диуретики. В таких случаях рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у этих пациентов возможно снижение ОЦК и/или количества электролитов.

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

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, лечение рамиприлом следует начинать с дозы 1,25 мг. Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшую дозировку препарата Рамизес следует корригировать 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. Рамизес можно применять в виде монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств.

Начальная доза. Лечение препаратом Рамизес следует начинать постепенно, с рекомендованной начальной дозы 2,5 мг в сутки.

У пациентов со значительной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после приема начальной дозы может возникать значительное снижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендованная начальная доза рамиприла составляет 1,25 мг, а их лечение нужно начинать под медицинским наблюдением.

Титрование дозы и поддерживающая доза. Дозу можно удваивать каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня артериального давления; максимальная доза препарата Рамизес составляет 10 мг в сутки. Как правило, препарат принимать 1 раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Рамизес составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата дозу следует постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1-2 недели лечения, а потом – еще через 2-3 недели – увеличить ее до целевой поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки (также см. приведенную выше информацию относительно дозировки препарата для пациентов, принимающих диуретики).

Лечение заболевания почек.

У пациентов с диабетом и микроальбуминурией.

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

Титрование дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу увеличивают. Через 2 недели лечения суточную дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а потом до 5 мг еще через 2 недели лечения.

У пациентов с диабетом и как минимум одним фактором сердечно-сосудистого риска.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата Рамизес составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

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

У пациентов с недиабетической нефропатией, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии ≥ 3 г/в сутки.

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

Титрование дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости пациентом препарата при дальнейшем лечении дозу следует увеличивать. Через 2 недели лечения суточную дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а потом до 5 мг еще через 2 недели лечения.

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями.

Начальная доза. Для пациентов, состояние которых стабилизировалось после лечения диуретиками, рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая доза. Дозу препарата Рамизес следует титровать путем ее удвоения через каждые 1-2 недели до достижения максимальной суточной дозы 10 мг. Желательно разделить 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 стабильно, следует назначать начальную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Если начальная доза 2,5 мг переносится плохо, тогда следует применять дозу 1,25 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней с дальнейшим повышением до 2,5 мг и 5 мг 2 раза в сутки. Если дозу нельзя повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить (также см. приведенную выше информацию относительно дозировки препарата для пациентов, получающих диуретики).

Титрование 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 распределять на 2 приема. Если дозу нельзя повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить. Опыта лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV ФК по классификации NYHA) сразу после инфаркта миокарда все еще недостаточно. Если все таки принято решение о лечении таких пациентов этим препаратом, рекомендуется начинать терапию с дозы рамиприла 1,25 мг 1 раз в сутки и любое ее увеличение проводить с чрезвычайной осторожностью.

Особенные категории пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек. Суточная доза для пациентов с нарушением функции почек зависит от показателя клиренса креатинина:

- если клиренс креатинина составляет ≥ 60 мл/мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг/сутки) нет, а максимальная суточная доза составляет 10 мг;
- если клиренс креатинина составляет 30-60 мл/мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг/сутки) нет, а максимальная суточная доза составляет 5 мг;
- если клиренс креатинина составляет 10-30 мл/мин, начальная суточная доза составляет 1,25 мг/сутки, а максимальная суточная доза – 5 мг;
- пациенты с артериальной гипертензией, находящиеся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится в незначительной степени; 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. Лечение препаратом Рамизес пациентов с нарушениями функции печени следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, а максимальная суточная доза в таких случаях должна составлять 2,5 мг.

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно учитывая более высокую вероятность возникновения нежелательных эффектов, особенно у очень старых и немощных пациентов. В таких случаях следует назначать более низкую начальную дозу – 1,25 мг рамиприла.

Дети.

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

Передозировка.

Симптомами, связанными с передозировкой ингибиторов АПФ, могут быть чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечная недостаточность. За состоянием пациента следует тщательно наблюдать и проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. К предлагаемым лечебным мероприятиям относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также мероприятия, 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.

Со стороны сердечной системы: ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, ощущение усиленного сердцебиения, периферические отёки.

Со стороны сосудистой системы: артериальная гипотензия, ортостатическое снижение артериального давления, синкопе, стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит, феномен Рейно, ощущение приливов.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, увеличение мочеобразования, ухудшение протекания фоновой протеинурии, повышение уровня мочевины и креатинина в крови.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, панкреатит (сообщалось о летальных последствиях при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отёк тонкого кишечника, боль в верхней части живота, гастрит, запор, сухость во рту, глоссит, афтозный стоматит.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печёночных ферментов и/или конъюгатов билирубина, холестатическая желтуха, повреждение печёночных клеток, острая печёночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях – с летальным исходом).

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

Со стороны органов зрения: нарушение зрения, включая нечёткость зрения, конъюнктивит.

Со стороны органов слуха: нарушение слуха, звон в ушах.

Со стороны кожи и подкожных тканей: высыпания, в частности макулопапулёзные, ангионевротический отёк (обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отёка может иметь летальные последствия), зуд, крапивница, гипергидроз, эксфолиативный дерматит, онихолиз, реакция фоточувствительности, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, псориазический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция.

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

Со стороны эндокринной системы: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Со стороны метаболизма и питания: повышение уровня калия в крови, анорексия, снижение аппетита, снижение уровня натрия в крови.

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.

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

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

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

Общие расстройства: боль в груди, астения, пирексия, утомляемость.

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 1 или 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 07.09.2018.