

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
27.12.2019 № 2691
Регистрационное удостоверение
№ UA/10982/01/02
UA/10982/01/03
UA/10982/01/04

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.

Механизм действия. Рамиприлат, активный метаболит пролекарства – рамиприла, является ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы I (синонимы: ангиотензинпревращающий фермент, 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 монотерапию 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 плазматочного потока 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, что не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект наступает через 1–2 часа после перорального приема разовой дозы. Максимальный эффект после перорального 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 примененный как дополнение к традиционной терапии диуретиками и, при необходимости, сердечными гликозидами рамиприл является эффективным для пациентов с сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по NYHA. Препарат оказывает благоприятное влияние на сердечную гемодинамику (снижение давления наполнения левого и правого желудочков, общего периферического сосудистого сопротивления, повышение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса). Он также уменьшает нейроэндокринную активацию.

Клиническая эффективность и безопасность.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний/нефропротекция.

Было проведено превентивное плацебо-контролируемое исследование (исследование HOPE) с участием более 9200 пациентов, которые 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, имеющие по крайней мере еще один дополнительный фактор риска (документально подтвержденная 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 летальности и инсульта как отдельно, так и в комбинации (первичная комбинированная конечная точка).

В процессе исследования MICRO-HOPE, проведение которого было предварительно запланировано в рамках исследования HOPE, изучали эффект, возникающий при добавлении рамиприла в дозе 10 мг к существующей схеме лечения по сравнению с плацебо у пациентов старше 55 лет (верхнего возрастного ограничения не было) с нормальным или повышенным артериальным давлением, большинство из которых болели сахарным диабетом II типа (и имели минимум один фактор сердечно-сосудистого риска).

Результаты первичного анализа показали, что у 6,5 % участников исследования, получавших рамиприл, и у 8,4 %, получавших плацебо, развилась выраженная нефропатия, что 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) у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением (в возрасте 18–70 лет), у которых наблюдалась легкая (среднее количество выведенного белка с мочой > 1 и < 3 г/сутки) или тяжелая протеинурия (≥ 3 г/сутки) вследствие 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) продемонстрировали, что средняя интенсивность снижения СКФ за месяц была ниже при применении рамиприла, чем при применении плацебо. 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.

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

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

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

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

Исследование ALTITUDE (исследование влияния алискирена на состояние пациентов с сахарным диабетом II типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) оценивали преимущества добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II для пациентов с сахарным диабетом II типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или обеими патологиями. Это исследование было завершено досрочно из-за повышения риска нежелательных клинических последствий. В группе приема алискирена в сравнении с группой приема плацебо было отмечено большую частоту летальных случаев из-за сердечно-сосудистых причин и инсульта, а также повышение частоты серьезных нежелательных явлений, которые представляли особый интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и дисфункция почек).

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда. В исследовании AIRE участвовали пациенты 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 составляло 15 месяцев, летальные случаи в группе, получавшей рамиприл, составляли 16,9 %, а в группе плацебо – 22,6 %. Это означает абсолютное снижение летальных случаев на 5,7 % и относительное снижение риска на 27 %.

Педиатрическая популяция. В процессе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием педиатрических пациентов с артериальной гипертензией (у 73 % из которых была первичная артериальная гипертензия) 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 на массу тела. По окончании периода 4 недели было выявлено, что рамиприл был неэффективным по конечной точке – снижению систолического артериального давления, однако он снижал диастолическое давление при применении самой

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 лекарственного средства и в котором приняли участие педиатрические пациенты 6–16 лет (у 75 % из которых была первичная артериальная гипертензия). В ходе этого исследования после отмены препарата наблюдалось умеренное рикошетное 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 (0,625–2,5 мг) средние дозы (2,5–10 мг) или высокие дозы (5–20 мг)] из расчета на массу тела. В исследуемой педиатрической популяции детей рамиприл не проявлял линейный дозозависимый эффект.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального 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, единственного 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 приблизительно на 4-й день лечения.

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

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

Выведение. Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови многофазно. Из-за мощного насыщающего связывания с АПФ и медленной диссоциации по связи с ферментом рамиприлат имеет пролонгированную терминальную фазу выведения при очень низких концентрациях в плазме крови.

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

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

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

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

Кормление грудью. После приема однократной дозы рамиприла перорально его уровень в грудном молоке был ниже границ обнаружения. Однако эффект при многократном применении неизвестен.

Педиатрическая популяция. Фармакокинетический профиль рамиприла исследовали у 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 метаболизируется до рамиприлата. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигалась через 2–3 часа. Клиренс рамиприлата в значительной степени коррелировал 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 был достигнут уровень экспозиции, который был сопоставим с экспозицией у взрослых при применении дозы 5 мг рамиприла. В результате применения дозы 0,2 мг/кг у детей достигались уровни экспозиции, которые были выше, чем при применении максимальной рекомендуемой дозы 10 мг в сутки у взрослых.

Доклинические данные по безопасности. При пероральном применении у грызунов и собак выяснилось, что рамиприл не вызывает острых токсических явлений. Исследования с длительным пероральным введением препарата проводили на крысах, собаках и обезьянах. У всех этих трех видов животных 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 юкстагломерулярного аппарата, которое является проявлением фармакодинамической активности рамиприла. Крысы, собаки и обезьяны переносили суточные дозы препарата, которые составили 2; 2,5 и 8 мг/кг массы тела в сутки соответственно. При этом нежелательные эффекты у них не возникали.

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные на крысах, кроликах и обезьянах, не обнаружили никаких тератогенных свойств препарата. Негативное влияние на фертильность не наблюдалось ни у самцов, ни у самок крыс.

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

Многочисленные исследования мутагенности с применением различных тест-систем не выявили мутагенных или генотоксических свойств рамиприла.

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, или инсульта, или заболевания периферических сосудов);
- диабетом, имеющих 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/сутки (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Лечение сердечной недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями.

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение летальных исходов 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.

Гиперчувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, или другим ингибиторам АПФ (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/валсартаном (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 функционирующей почки.

Беременность и планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности и кормления грудью»).

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

Одновременное применение рамиприла с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной (дисфункцией скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

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 продемонстрировали, что двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена 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, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

Противопоказанные комбинации.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном 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 сакубитрила/валсартана. Лечение сакубитрилом/валсартаном 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 анафилактикоидных 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 предосторожности.

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 сульфаметоксазолом, 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 рамиприла. 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 рамиприла. 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, одновременно получающих такие средства как ингибиторы mTOR (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Начинать такую терапию следует с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Рацекадотрил. Сообщали о потенциальном росте риска развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора НЭП (нейтральной эндопептидазы), например рацекадотрила (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности применения.

Особые группы пациентов

Беременность. Лечение ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II не следует начинать в период беременности. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II является абсолютно необходимым, пациенток, которые планируют беременность, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого в период беременности признано безопасным. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать лечение другим препаратом (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Двойная блокада РААС. Существуют доказательные данные в пользу того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена 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 алискирена не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходимая, ее нужно применять только под наблюдением специалиста и при условии 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 РААС. У пациентов со значительным повышением активности РААС существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек вследствие угнетения АПФ, особенно если ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначают впервые или впервые повышают дозу. Существенного повышения активности РААС, требующего 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 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 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 гипотензию.

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, лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, такими как рамиприл, следует прекратить за 1 день до проведения хирургического вмешательства.

Контроль функции почек. Функцию почек нужно оценивать до и во время проведения лечения и корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный контроль нужен 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 пересадки 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»). Этот риск повышается у пациентов, одновременно получающих такие лекарственные средства как ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус), или вилдаглиптин, или рацекадотрил.

Комбинация рамиприла с сакубитрилом/валсартаном 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 Рамизес следует прекратить. Необходимо 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 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.

Контроль электролитного равновесия. 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 вышеупомянутых препаратов считается целесообразным, 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 антидиуретического гормона с последующим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать сывороточные уровни натрия у лиц пожилого возраста и у других пациентов, имеющих риск развития гипонатриемии.

Нейтропения/агранулоцитоз. Случаи нейтропении/агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщали 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 принимающими 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 выраженным 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 сообщали о возникновении кашля. Характерно то, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля вследствие применения ингибиторов АПФ.

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или с нарушением всасывания глюкозо-галактозы не следует применять этот препарат.

Данное лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободен от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

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

Кормление грудью. Из-за нехватки информации по применению рамиприла в период кормления грудью (см. раздел «Фармакологические свойства») не рекомендуется назначать этот препарат женщинам, которые кормят грудью, и следует отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во время лактации является более безопасным, особенно при

грудном вскармливании новорожденных или недоношенных младенцев.

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

Это, как правило, возможно в начале лечения или при переходе от терапии другими препаратами к лечению препаратом Рамизес. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять транспортным средством или работать с механизмами в течение 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 его биодоступность. Таблетки Рамизес следует глотать целыми, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

При невозможности применения назначенной дозы применять рамиприл в соответствующей дозировке.

Взрослые.

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

Если возможно, желательно прекратить применение диуретиков за 2–3 дня до начала лечения препаратом Рамизес (см. раздел «Особенности применения»).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, лечение рамиприлом следует начинать с дозы 1,25 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке). Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшее дозирования рамиприла 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. Рамизес можно применять в виде монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», и «Фармакодинамика»).

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

У пациентов со значительной активацией РААС после приема начальной дозы может возникать значительное снижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг (применять рамиприл в соответствующей дозировке), а их лечение нужно начинать под медицинским наблюдением (см. раздел «Особенности применения»).

Титрования 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 следует принимать 1 раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза рамиприла 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 в сутки.

Лечение заболевания почек.

Пациенты с диабетом и микроальбуминурией.

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза рамиприла 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 следует увеличить. Через 2 недели лечения разовую суточную дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем до 5 мг еще через 2 недели лечения.

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

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

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

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

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза рамиприла 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 следует увеличивать. Через 2 недели лечения разовую дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем до 5 мг еще 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 рамиприла титровать путем ее удвоения через 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 стабильно, 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 (применять рамиприл в соответствующей дозировке) 2 раза в сутки в течение 2 дней с последующим повышением до 2,5 мг и 5 мг 2 раза в сутки. Если дозу нельзя повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить.

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

Когда это возможно, поддерживающую суточную дозу следует делить на 2 приема.

Если дозу можно повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить. Опыта лечения пациентов с тяжелой (IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) сердечной недостаточностью сразу после инфаркта миокарда до сих пор еще недостаточно. Если все же принято решение о лечении таких пациентов, 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 нарушениями функции почек. Суточная доза для пациентов с нарушением функции почек зависит от показателя клиренса креатинина (см. раздел «Фармакологические свойства»):

- если клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин, необходимости в коррекции начальной дозы

(2,5 мг/сутки) нет, а максимальная суточная доза – 10 мг;

- если клиренс креатинина 30–60 мл/мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг/сутки) нет, а максимальная суточная доза – 5 мг;

- если клиренс креатинина 10–30 мл/мин, начальная суточная доза составляет 1,25 мг/сутки (применять рамиприл в соответствующей дозировке), а максимальная суточная доза – 5 мг;

- пациенты с артериальной гипертензией, находящиеся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится незначительно; начальная доза составляет 1,25 мг (применять 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 рамиприлом пациентов с нарушениями функции печени следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, а максимальная суточная доза таких случаях должна составлять 2,5 мг.

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно, учитывая высокую вероятность возникновения нежелательных эффектов, особенно у очень старых и немощных пациентов. В таких случаях следует назначать более низкую начальную дозу м 1,25 мг рамиприла (применять рамиприл в соответствующей дозировке) (также смотрите приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, получающих диуретики).

Дети.

Препарат Рамизес не рекомендуется применять детям (до 18 лет), поскольку данных по 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 предложенным лечебным мероприятиям относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе введение агонистов альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

Побочные реакции.

Профиль безопасности рамиприла содержит данные о постоянном кашле и реакциях, вызванных артериальной гипотензией. К серьезным побочным реакциям относятся ангионевротический отек, гиперкалиемия, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения/агранулоцитоз.

Частота возникновения побочных реакций классифицируется таким образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($<1/10000$); неизвестно (не можно рассчитать по имеющимся данным). В каждой группе побочные явления представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Класс систем органов	Побочные реакции за частотой				
	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
Со стороны сердца		Ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда,			

		тахикардия; аритмия, ощущение усиленного сердцебиения, периферичес- кие отеки			
Со стороны крови и лимфатичес- кой системы		Эозинофилия	Уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоци- тоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов		Недостаточ- ность костного мозга, панцитопения, гемолитичес- кая анемия
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезия, агевзия, дисгевзия	Тремор, нарушение равновесия		Церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, нарушения психомотор- ных функций, чувство жжения, паросмия
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения, включая нечеткость зрения	Конъюнктивит		
Со стороны органов слуха и лабиринта			Нарушение слуха, шум/звон в ушах		
Респиратор- ные, торака- льные и медиастиналь- ные расстройства	Непродуктив- ный 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 единичных случаях сообщали 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. ассоциированная с гастритом, запором, сухостью во рту	Глоссит		Афтозный стоматит
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность; увеличение мочеобразования; ухудшение течения фоновой протеинурии; повышение уровня мочевины в крови; повышение уровня креатинина в крови			
Со стороны кожи и	Сыпь, в том числе	Ангионевротический	Эксфолиативный дерматит,	Реакция фоточув	Токсический эпидермаль-

подкожных тканей	макулопапулезная	отек; в очень исключительных случаях - обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которая может иметь летальный исход, зуд, гипергидроз	крапивница, онихолизис	- ствительности.	ный 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			
Эндокринные расстройства					Синдром ненадлежащей секреции антидиуретического гормона (СНСАГ)
Метаболические и алиментарные расстройства	Повышение уровня калия в крови	Анорексия, снижение аппетита			Снижение уровня натрия в крови
Сосудистые расстройства	Артериальная гипотензия, ортостатическое снижение артериального давления, синкопе	Ощущение приливов	Стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит.		Феномен Рейно
Нарушение общего состояния	Боль в груди, усталость	Пирексия	Астения		
Расстройства со стороны иммунной системы					Анафилактические и анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител

Гепатобилиарные расстройства		Повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина	Холестатическая желтуха, повреждение печеночных клеток		Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в очень исключительных случаях – с летальным исходом)
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо.			Гинекомастия.
Со стороны психики		Ухудшение настроения, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость	Состояние спутанности сознания		Нарушение внимания.

Педиатрическая популяция. Безопасность применения рамиприла изучали при участии 325 детей и подростков 2–16 лет в процессе двух 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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатрической популяции и нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) у взрослых пациентов.

Конъюнктивит: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педиатрической популяции и редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) у взрослых пациентов.

Тремор и крапивница: нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) в педиатрической популяции редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) у взрослых пациентов.

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

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

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

Медицинским работникам необходимо сообщать о случаях каких-либо побочных реакций с помощью системы фармаконадзора Украины.

Срок годности. 2 года.

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. 27.12.2019.