

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

РАМАГ
(RAMAG)

Склад:

діюча речовина: ramipril

1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини:

таблетки 10 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат;

таблетки 5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, пігментна суміш

PB24877 рожева: лактози моногідрат, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Код АТС C09A A05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та смертності 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;
- 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 смертності 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.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту).
- 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 із 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, в результаті яких відбувається контакт 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.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. Застосування при вагітності або годуванні груддю).

Спосіб застосування та дози.

Препарат для перорального застосування.

Препарат Рамаг 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 Рамаг слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

Дорослі.

Пацієнти, які застосовують діуретики На початку лікування препаратом Рамаг може виникати артеріальна гіпотензія, розвиток якої є більш імовірним у пацієнтів, які одночасно отримують діуретики. У таких випадках рекомендується виявляти обережність, оскільки у цих пацієнтів можливе зниження ОЦК та /або кількості електролітів.

Баžано припинити застосування діуретика за 2-3 дні до початку лікування препаратом Рамаг, якщо це можливо (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом Рамаг слід починати з дози 1,25 мг. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату Рамаг 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.

Рамаг можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

Початкова доза. Лікування препаратом Рамаг слід розпочинати поступово, починаючи 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 становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Профілактика серцево-судинних захворювань.

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

Титрування дози та підтримувальна 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 підтримувальної дози 10 мг 1 раз на добу.

Також дивіться 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 препарату Рамаг становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримувальна доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 2 тижні лікування разову 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 Рамаг становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримувальна доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 1-2 тижні лікування добову дозу препарату Рамаг 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 препарату Рамаг становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримувальна доза. Залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 2 тижні лікування разову 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 підтримувальна доза. Дозу препарату Рамаг титрують 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, призначають 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 дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Титрування дози та підтримувальна доза. У подальшому добову дозу підвищують шляхом її подвоєння з інтервалом у 1-3 дні до досягнення цільової підтримувальної дози 5 мг 2 рази на добу.

Коли це можливо, підтримувальну добову дозу розподіляють на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (IV ФК за класифікацією NYHA) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів цим препаратом, рекомендується розпочинати терапію з дози 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»):

- якщо кліренс креатиніну становить ≥ 60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/на 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/на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг/на 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування препаратом Рамаг 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 ймовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату Рамаг містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія /агранулоцитоз.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (не може бути розрахована за наявними даними).

У кожній групі побічні явища представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

Клас органів та систем	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
------------------------	-------	---------	-------	------------	----------

Серцеві розлади		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки			
Розлади 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
Розлади з боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, агеvзія, дисгеvзія	Тремор, порушення рівноваги		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій; відчуття печіння; паросмія
Розлади з боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору	Кон'юнктивіт		

Розлади з боку органів слуху та лабіринту Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка	Бронхоспазм, у тому числі загострення астми; закладеність носа	Порушення слуху, дзвін у вухах		
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті	Глосит		Афтозний стоматит
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові			
Розлади з боку шкіри та		Ангіоневротичний набряк; у виняткових	Ексфоліативний дерматит,	Реакція фоточутливості	Токсичний епідермальний

висипання,
зокрема макуло-

підшкірних тканин	папульозні	випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз	кропив'янка, оніхоліз		некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція
Розлади з боку опорно- рухового апарату та сполучної тканини	М'язові спазми, міалгія	Артралгія			
Ендокринні розлади					Синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)
Метаболічні та аліментарні розлади	Підвищення рівня калію у крові	Анорексія, зниження апетиту			Зниження рівня натрію у крові
Судинні розлади	Артеріальна гіпотензія,	Відчуття припливів	Стеноз судин, гіпоперфузія,		Феномен Рейно
	ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе		васкуліт		

Порушення загального стану Розлади з боку імунної системи	Біль у грудях, втомлюваність	Пірексія	Астенія		Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
Гепатобіліарні розлади		Підвищення рівня печінкових ферментів і /або кон'югатів білірубину	Холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин		Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком)
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо			Гінекомастія
Розлади з боку психіки		Зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість	Стан сплутаної свідомості		Порушення уваги

Передозування.

Симптоми інтоксикації. Передозування може спричиняти надмірне розширення периферичних судин (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення балансу електролітів і ниркову недостатність.

Лікування інтоксикації. Первинна детоксикація, наприклад шляхом промивання шлунка, застосування адсорбентів, натрію сульфату (якщо можливо, протягом перших 30 хв).

У разі виникнення артеріальної гіпотензії, додатково до заходів, спрямованих на відновлення об'єму рідини та сольового балансу, слід застосувати агоністи α_1 -адренергічних рецепторів (наприклад норепінефрин, допамін) або ангіотензин II (ангіотензінамід), який зазвичай є тільки в окремих дослідницьких лабораторіях.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, - замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування у вагітних.

Період годування груддю.

Дослідження на тваринах показали, що раміприл потрапляє в грудне молоко. Оскільки не відомо, чи потрапляє раміприл у грудне молоко людини, застосування Рамагу під час годування груддю протипоказане.

Діти. Препарат протипоказаний до застосування дітям.

Особливі заходи безпеки.

Раміприл слід застосовувати під постійним наглядом лікаря.

У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини або глотки. Невідкладне лікування ангіоневротичного набряку, який становить загрозу для життя, передбачає негайне введення епінефрину (підшкірно або повільно внутрішньовенно) паралельно з контролем ЕКГ та артеріального тиску. Рекомендується госпіталізація, спостереження за хворим протягом щонайменше 12-24 годин. Випускати пацієнта можна лише після того, як симптоми повністю зникнуть.

У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках також виникав ангіоневротичний набряк обличчя. Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення прийому інгібітору АПФ.

Не існує достатнього відповідного терапевтичного досвіду застосування Рамагу дітям, пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну нижче 20 мл/хв на 1,73 м² площі поверхні тіла) і пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Особливості застосування.

Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензинової системи.

При лікуванні пацієнтів, у яких активність ренін-ангіотензинової системи підвищена, слід виявляти особливу обережність. Такі хворі мають ризик несподіваного і значного зниження артеріального тиску та погіршення ниркової функції в результаті інгібування АПФ. Особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначається вперше або вперше у більш високій дозі. На початку тримання препарату або при збільшенні дози слід проводити ретельний контроль артеріального тиску до того, поки існує можливість його різкого зниження.

Підвищену активність ренін-ангіотензинової системи можна очікувати зокрема:

- у пацієнтів з тяжкою, особливим чином, гіпертензією. У початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;

- у пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо з тяжкою або такою, яку лікували іншими препаратами, що можуть знижувати артеріальний тиск. У випадку тяжкої серцевої недостатності напочатковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з гемодинамічно значущими труднощами притоку або відтоку крові від лівого шлуночка (наприклад через стеноз аорти чи стеноз мітрального клапана або гіпертрофічну кардіоміопатію) У початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом ниркової артерії У початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд. Може виникнути необхідність припинити розпочате лікування діуретиками;
- у пацієнтів, які попередньо приймали діуретики. Якщо припинення прийому або зниження дози діуретика неможливі, у початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів, у яких існує або може розвинутися нестача рідини або солі (в результаті незадовільного споживання рідини або солі або, наприклад, через діарею, блювання чи надмірне потовиділення у випадках, коли компенсація нестачі рідини і солі є недостатньою).

Загалом рекомендується корекція станів дегідратації, гіповолемії або нестачі солі до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригувальні заходи слід ретельно оцінити з точки зору ризику об'ємного перенавантаження) При клінічно значущих станах лікування Рамагом можна розпочинати або продовжувати лише тоді, коли одночасно вживають відповідних заходів щодо попередження надмірного зниження артеріального тиску і погіршення функції нирок.

Пацієнти із хворобами печінки.

У пацієнтів з погіршеною функцією печінки ефект лікування раміприлом може бути або збільшений, або зменшений. Крім того, в пацієнтів із тяжким цирозом печінки з набряками та/або асцитом активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною, тому під час лікування таких хворих необхідно виявляти особливу обережність.

Пацієнти зі значним зниженням артеріального тиску.

Пацієнтам, для яких значне зниження артеріального тиску становить особливий ризик (наприклад пацієнтам з гемодинамічно значущим стенозом коронарних артерій або судин, які постачають кров у мозок), у початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку реакція на інгібітори АПФ може бути більш вираженою. На початку лікування рекомендується оцінити їх ниркову функцію.

Моніторинг ниркової функції.

Рекомендується здійснювати моніторинг ниркової функції передусім у перші тижні лікування інгібітором АПФ. Особливо ретельний контроль потрібен для пацієнтів із:

- серцевою недостатністю;
- вазоренальним захворюванням, включаючи пацієнтів з гемодинамічно значущим одностороннім стенозом ниркової артерії В останній групі хворих навіть незначне зростання рівня креатиніну в сироватці крові може свідчити про одностороннє погіршення функції нирок;
- погіршенням функції нирок;
- трансплантованою ниркою.

Моніторинг балансу електролітів.

Рекомендується здійснювати регулярний контроль концентрації калію в сироватці крові. Більш часто перевіряти рівень калію в сироватці потрібно пацієнтам із погіршеною нирковою функцією.

Гематологічний моніторинг.

Рекомендується здійснювати моніторинг кількості білих кров'яних тілець з метою вчасного виявлення можливої лейкопенії. Більш частий контроль рекомендований на початку лікування пацієнтів з погіршеною нирковою функцією, із супутньою колагеновою хворобою (наприклад червоним вовчаком чи склеродермією) або тих, хто лікувався іншими препаратами, що можуть викликати зміни картини крові.

Расові відмінності.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси, порівняно із представниками інших рас. Це може бути обумовлено 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.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад певні симптоми зниження артеріального тиску, зокрема нудота, запаморочення) можуть погіршити увагу і швидкість психомоторних реакцій у пацієнта.

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 застосуванням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) LDL-аферез із застосуванням декстину сульфату.

Нерекомендовані комбінації.

Солі калію, калійзберігаючі діуретики: слід очікувати збільшення концентрації калію у сироватці крові. Протягом одночасного лікування раміприлом з калійзберігаючими діуретиками (наприклад спіронолактоном) або солями калію необхідний ретельний моніторинг сироваткової концентрації калію.

Застосовувати з обережністю.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші препарати здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики): слід очікувати посилення гіпотензивного ефекту раміприлу. Рекомендовано регулярно контролювати сироваткову концентрацію натрію у пацієнтів, які отримують одночасне лікування діуретиками.

Судинозвужувальні симпатоміметики. Можуть послаблювати ефект зниження артеріального тиску Раміагу. Рекомендовано особливо ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші лікарські засоби, що можуть викликати зміни в гемограмі, можуть підвищувати ймовірність виникнення гематологічних реакцій при одночасному застосуванні з раміприлом.

Солі літію. Екскреція літію під дією інгібіторів АПФ може зменшуватися. Таке зменшення може призвести до зростання концентрації літію в сироватці крові та збільшення токсичності літію. Через це необхідно контролювати концентрацію літію.

Протидіабетичні агенти (наприклад інсулін і похідні сульфонілсечовини).

Інгібітори АПФ можуть збільшувати ефект інсуліну. В окремих випадках це може призводити до розвитку гіпоглікемічної реакції у пацієнтів, які одночасно застосовують протидіабетичні засоби. На початку лікування рекомендується особливо ретельний моніторинг рівня глюкози в крові.

Із жовтого істотно не змінює абсорбції раміприлу.

Взяти до уваги.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), наприклад індометацин та ацетилсаліцилова кислота. Можливе послаблення ефекту зниження артеріального тиску під дією раміприлу. Крім того, одночасне лікування інгібіторами АПФ і НПЗЗ може спричиняти погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові.

Гепарин. Можливе підвищення концентрації калію в сироватці крові.

Алкоголь. Збільшується розширення судин. Рамаг може посилювати дію алкоголю.

Сіль. Підвищене споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Рамагу.

Метод специфічної гіпосенсибілізації. Внаслідок інгібування АПФ зростають імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Фармакологічні властивості.

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворюючий фермент; кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор) ангіотензин II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розпаду брадикініну призводить до розширення кровоносних судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, внаслідок дії раміприлату секреція альдостерону зменшується. Зростання активності брадикініну, очевидно, зумовлює кардіопротекторний і ендотеліопротекторний ефекти, що спостерігалися під час експериментів на тваринах. На сьогодні не встановлено, наскільки це впливає на розвиток певних небажаних ефектів (наприклад надсадного кашлю).

Інгібітори АПФ є ефективними для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких концентрація реніну в плазмі крові є низькою. Середній ефект монотерапії інгібітором АПФ у хворих негроїдної раси (зазвичай у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією та низькою концентрацією реніну) була нижчою порівняно з відповідним показником у представників інших рас.

Фармакодинаміка.

Прийом раміприлу спричинює 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 загалом спостерігається через 3-4 тижні. Виявлено, що при довготривалій терапії він зберігається протягом 2 років.

Після різкого припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого та істотного зростання артеріального тиску.

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

Дані досліджень показали, що раміприл з високою статистичною значущістю знижує частоту виникнення інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. Крім того, раміприл зменшує загальну смертність і потребу в реваскуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії в загальній групі пацієнтів і серед хворих на діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

Фармакокінетика.

У печінці відбувається пресистемний метаболізм проліків (раміприлу), в результаті якого утворюється єдиний активний метаболіт раміприлат (шляхом гідролізу, що відбувається в основному в печінці). Крім такої активації з утворенням раміприлату, раміприл глюкуронізується і перетворюється на раміприлдикетопіперазин (ефір). Раміприлат також глюкуронізується і перетворюється на раміприлатдикетопіперазин (кислоту).

У результаті цієї активації/метаболізації проліків приблизно 20 % прийнятого перорального раміприлу є біодоступним.

Біодоступність раміприлату після перорального прийому 2,5 і 5 мг раміприлу становить приблизно 45 % порівняно з його доступністю після внутрішньовенного введення таких самих доз.

Після перорального прийому 10 мг раміприлу, міченого радіоактивним ізотопом, приблизно 40 % всього радіоактивного ізотопу виводиться з калом і приблизно 60 % – із сечею. Після перорального застосування 5 мг раміприлу пацієнтам з дренажем жовчних протоків із сечею та жовчоекскретувалася приблизно однакова кількість раміприлу та його метаболітів у перші 24 години.

Приблизно 80-90 % метаболітів у сечі та жовчі припадає на раміприлат або метаболіти раміприлату. Раміприлглюкоронід і раміприлдикетопіперазин становлять приблизно 10-20 % від загальної кількості, а неметаболізований раміприл – приблизно 2 %.

Є дані, що раміприл потрапляє в грудне молоко тварин.

Раміприл швидко абсорбується після перорального прийому. Як було встановлено за допомогою вимірювання кількості радіоактивного ізотопу в сечі, що відображає лише один із шляхів елімінації, абсорбція раміприлу становить не менше 56 %. Введення раміприлу разом із прийомом їжі не виявляло значного впливу на абсорбцію.

Максимальна плазмова концентрація раміприлу досягається через 1 годину після перорального прийому. Період напіввиведення раміприлу становить приблизно 1 годину. Максимальна концентрація раміприлату в плазмі крові спостерігається між 2 і 4 годинами після перорального прийому раміприлу. Зниження концентрації раміприлату в плазмі відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить близько 3 годин. 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 приймання раміприлу в дозі 2,5 мг і вище стаціонарний стан – коли плазмові концентрації раміприлату залишаються постійними – досягається вже приблизно через 4 дні. Після прийому багаторазових доз ефективний період напіввиведення, залежно від дози, становить 13-17 годин.

Дослідження *invitro* показали, що константа інгібування раміприлату становить 7 пмоль/л, а час напівдисоціації раміприлату з АПФ – 10,7 години, що свідчить про високу активність.

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

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

При погіршеній функції нирок виведення раміприлату нирками зменшується, нирковий кліренс раміприлату знижується пропорційно до кліренсу креатиніну. Це спричиняє підвищення плазмових концентрацій раміприлату, що знижуються значно повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок. При введенні високих доз (10 мг) при погіршеній 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 акумуляції раміприлу і раміприлату не спостерігалось.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг: таблетки без оболонки, плоскі, капсулоподібні, рожеві, з насічкою з одного боку та бокових стінках, з маркуванням R3;

таблетки 10 мг: таблетки без оболонки, плоскі, капсулоподібні, від білого до майже білого кольору, з насічкою з одного боку та бокових стінках, з маркуванням R4.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники. Актавіс АТ

АктавісЛтд

Балканфарма - Дупниця АД

Місцезнаходження.

Рейк'явікурвегур 78, IC-220, Хафнарфйордур, Ісландія.

БЛБ 016, Промислова зона Бюлебель, Зейтун, ZTN3000, Мальта.

вул. Самоковське Шосе 3, Дупниця 2600, Болгарія