

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ТРИТАЦЕ® (TRITACE[®])

Склад:

діюча речовина: раміприл;

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

допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, заліза оксид жовтий (Е 172), натрію стеарилфумарат;

1 таблетка 5 мг містить раміприлу 5 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, заліза оксид червоний (Е 172), натрію стеарилфумарат;

1 таблетка 10 мг містить 10 мг раміприлу;

допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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) (див. розділ «Склад»).
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.

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

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, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями.

Спосіб застосування та дози.

Препарат для перорального застосування.

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

Дорослі.

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

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом Тритаце® слід починати з дози 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату Тритаце® 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. Тритаце® можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

Початкова доза. Лікування препаратом Тритаце® 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 (застосовувати у відповідному дозуванні), а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Тритаце® 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.

Лікування захворювання нирок.

У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Тритаце® становить 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча 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 Тритаце® становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 1-2 тижні лікування добову дозу препарату Тритаце® 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 Тритаце® становить 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча 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 (застосовувати у відповідному дозуванні) на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу препарату Тритаце® 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 (застосовувати у відповідному дозуванні). 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.

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу підвищують 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 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 функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації – 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 (застосовувати у відповідному дозуванні) 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 (застосовувати у відповідному дозуванні), 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 (застосовувати у відповідному дозуванні), 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 Тритаце® 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 (застосовувати у відповідному дозуванні).

Також дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату Тритаце® 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.

	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, дисгевзія	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, шум/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 фонові протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові			
Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин	Висипання, зокрема макуло-папульозні	Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – порушення прохідності	Ексфолюативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз	Реакція фоточутливості	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна

		дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз			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, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе	Відчуття припливів	Стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт		Феномен Рейно
Порушення загального стану	Біль у грудях, втомлюваність	Пірексія	Астенія		
Розлади з боку імунної системи					Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
Гепатобіліарні розлади		Підвищення рівня печінкових ферментів і /або кон'югованого білірубину	Холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин		Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком)
					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

Педіатрична популяція. Безпечність раміприлу вивчалася у 325 дітей та підлітків віком 2-16 років в ході 2 клінічних досліджень. Згідно з результатами, характер та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей були подібними до тих, які спостерігаються у дорослих, але частота виникнення деяких реакцій у дітей була вищою, ніж у дорослих, а саме:

Тахікардія/закладеність носа та риніт: часто (тобто від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педіатричній популяції та нечасто (тобто від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) в популяції дорослих пацієнтів

Кон'юнктивіт: часто (тобто від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педіатричній популяції та рідко (тобто від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) в популяції дорослих пацієнтів

Тремор і кропивниця: нечасто (тобто від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) в педіатричній популяції та рідко (тобто від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) в популяції дорослих пацієнтів

Загальний профіль безпечності раміприлу у дітей і дорослих значущо не відрізняється

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю. Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості») 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.

Діти. Препарат Тритаце® не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки даних стосовно ефективності та безпечності цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

Особливості застосування.

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом комбінованого застосування препарату Тритаце® 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 (ШКФ60 мл/хв) комбіноване застосування препарату Тритаце® та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

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, у 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 розвинутися 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).

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, то 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 за пацієнтами з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у 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 Тритаце® 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 Тритаце®, 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 і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Тритаце®.

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи препарат Тритаце®, спостерігалася 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 із 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»).

Контроль електролітної рівноваги. Гіпонатріємія У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону наступним розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію у осіб літнього віку та у інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

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 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 диференціальній 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 симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і знижувати швидкість його реакції, що є ризикованим у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами).

Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході від терапії іншими препаратами на лікування препаратом Тритаце®. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

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 Тритаце® із лікарськими засобами, що містять *ліскірен*, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або помірно 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 Тритаце®. Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни картини крові. Підвищена ймовірність 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) і ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Тритаце®. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися 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 ймовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії. Раміприлат, активний метаболіт проліків – раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксіпептидази I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кіназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II (активну судинозвужувальну речовину) та розщеплення активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадикініну призводять до розширення судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону. Реакція на монотерапію інгібіторами АПФ в середньому була менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої характерний низький рівень реніну при артеріальній гіпертензії), ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

Фармакодинаміка.

Антигіпертензивні властивості. Прийом раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Як правило, значних змін ниркового плазмотоку або швидкості клубочкової фільтрації не відбувається. Призначення раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску як в горизонтальному, так і у вертикальному положенні хворого, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає через 1-2 години після перорального прийому разової дози препарату. Максимальний ефект після перорального прийому разової дози зазвичай настає через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому разової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

При тривалому лікуванні із застосуванням раміприлу максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 3-4 тижні. Доведено, що при довготривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

Серцева недостатність. Доведено, що застосований як доповнення до традиційної терапії діуретиками та, при необхідності, серцевими глікозидами раміприл є ефективним для пацієнтів з серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за NYHA. Препарат виявляє сприятливий вплив на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків, загального периферичного судинного опору, підвищення серцевого викиду і покращення серцевого індексу). Він також зменшує нейроендокринну активацію.

Клінічна ефективність та безпечність.

Профілактика серцево-судинних захворювань /нефропротекція.

Було проведено превентивне плацебо-контрольоване дослідження (дослідження HOPE) за участю понад 9 200 пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували раміприл. У цьому дослідженні брали участь пацієнти з високим ризиком виникнення серцево-судинного захворювання після перенесеного

атеротромботичного серцево-судинного захворювання (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювання периферичних судин) або пацієнти з цукровим діабетом, які мали принаймні ще один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності або паління). Це дослідження продемонструвало, що раміприл статистично достовірно зменшує частоту виникнення інфаркту міокарда, серцево-судинної смерті та інсульту як окремо, так і у комбінації (первинна комбінована кінцева точка).

Дослідження HOPE: основні результати

	Раміприл	Плацебо	Відносний ризик (95 % довірчий інтервал)	Значення р
	%	%		

Усі пацієнти	
n=4,645	
N=4,652	

Первинна комбінована кінцева точка

14

17,8

0,78 (0,7-0,86)

<0,001

0,80 (0,7-0,9)
<0,001

--	--

Серцево-судинна смерть

6,1

8,1

0,74 (0,64-0,87)

<0,001

<i>Инсулт</i>
3,4
4,9
0,68 (0,56-0,84)
<0,001



<i>Смерть із будь-якої причини</i>
<i>10,4</i>
<i>12,2</i>
<i>0,84 (0,75-0,95)</i>
<i>0,005</i>

<i>Потреба у реваскуляризації</i>
<i>16,0</i>
<i>18,3</i>
<i>0,85 (0,77-0,94)</i>
<i>0,002</i>

*Госпіталізація з приводу
нестабільної стенокардії*

12,1

12,3

0,98 (0,87-1,1)

*не
достовірно*

*Госпіталізація з приводу серцевої
недостатності*

3,2

3,5

0,88 (0,7-1,1)

0,25

Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом

6,4

7,6

0,84 (0,72-0,98)

У ході дослідження MICRO-HOPE, проведення якого було попередньо заплановано в рамках дослідження HOPE, вивчався ефект, що виникав при додаванні раміприлу у дозі 10 мг до існуючої схеми лікування, порівняно з плацебо у 3577 пацієнтів віком від 55 років (верхнього вікового обмеження не було) з нормальним або підвищеним артеріальним тиском, більшість із яких хворіла на цукровий діабет 2-го типу (і мала щонайменше один фактор СС ризику).

Результати первинного аналізу продемонстрували, що у 117 (6,5 %) учасників дослідження, які отримували раміприл, та у 149 (8,4 %), які отримували плацебо, розвинулася виражена нефропатія, що відповідає відносному зниженню ризику на 24 %; 95 % ДІ [3-40], $p = 0,027$.

Дослідження REIN, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, проводилося з метою оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у 352 пацієнтів з нормальним або підвищеним артеріальним тиском (віком 18-70 років) у яких спостерігалася легка (середня кількість виведеного білка із сечею > 1 та < 3 г/за добу) або тяжка протеїнурія (≥ 3 г/за добу) внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії. Обидві підгрупи були проспективно стратифіковані.

Результати основного аналізу серед пацієнтів з найбільш тяжкою протеїнурією (підгрупа, яка достроково припинила участь у дослідженні, оскільки була доведена користь від лікування у групі раміприлу) продемонстрували, що середня інтенсивність зниження ШКФ за місць була нижчою при застосуванні раміприлу, ніж при застосуванні плацебо: $-0,54$ (0,66) порівняно з $-0,88$ (1,03) мл/хв/місяць, $p = 0,038$. Таким чином, міжгрупова різниця становила $0,34$ [0,03-0,65] на місяць та приблизно 4 мл/хв/на рік; 23,1 % пацієнтів у групі раміприлу досягли комбінованої вторинної кінцевої точки – подвоєння концентрації креатиніну у плазмі крові та/або термінальної стадії захворювання нирок (необхідність проведення гемодіалізу або трансплантації нирки) – порівняно з 45,5 % у групі плацебо ($p = 0,02$).

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда У дослідженні AIRE брали участь понад 2000 пацієнтів з минулими/постійними симптомами серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда. Лікування раміприлом розпочинали через 3-10 днів після виникнення гострого інфаркту міокарда. Це дослідження продемонструвало, що після завершення періоду подальшого спостереження, який в середньому становив 15 місяців, смертність у групі, що отримувала раміприл, становила 16,9 %, а у групі плацебо – 22,6 %. Це означає абсолютне зниження смертності на 5,7 % та відносне зниження ризику на 27 % (95 % ДІ [11-40 %]).

Педіатрична популяція В ході рандомізованого, подвійного-сліпого, плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 244 пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією (у 73% з яких була первинна артеріальна гіпертензія) віком 6-16 років учасники отримували низькі, середні або високі дози раміприлу з метою досягнення у них плазмових концентрацій раміприлату, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг; 5 мг та 20 мг з розрахунку на масу тіла. По закінченні періоду 4 тижні було виявлено, що раміприл був неефективним щодо кінцевої точки – зниження систолічного артеріального тиску, однак він знижував діастолічний тиск при застосуванні найвищої дози досліджуваного діапазону. Було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу знижують систолічний і діастолічний артеріальний тиск на статистично значущу величину у дітей з підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такого ефекту не спостерігалось в ході 4-тижневого рандомізованого подвійного-сліпого дослідження з підвищенням дози, де оцінювався ефект відміни лікарського засобу і в якому взяли участь 218 пацієнтів педіатричної популяції віком 6-16 років (у 75% з яких була первинна артеріальна гіпертензія). В ході цього дослідження після відміни препарату спостерігалось помірне рикошетне підвищення як діастолічного, так і систолічного тиску, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до вихідного рівня в усіх групах доз досліджуваного діапазону раміприлу [низькі дози (0,625 мг – 2,5 мг), середні дози (2,5 мг – 10 мг) або високі дози (5 мг – 20 мг)] з розрахунку на масу тіла. В досліджуваній педіатричній популяції раміприл не мав лінійного дозозалежного ефекту

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, ступінь всмоктування становить щонайменше 56 % і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального застосування раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальні концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2-4 години після прийому раміприлу. Після застосування звичайних доз раміприлу 1 раз на добу рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові досягається приблизно на 4 день лікування.

Розподіл. Зв'язування раміприлу з білками плазми крові становить приблизно 73 %, а раміприлату – 56 %.

Метаболізм. Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату, дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти і глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

Виведення. Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. Через потужне насичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію зі зв'язку з ферментом раміприлат має пролонговану термінальну фазу виведення при дуже низьких концентраціях у плазмі крові.

Після прийому повторних доз раміприлу 1 раз на добу ефективний період напіввиведення становить 13-17 годин для доз 5-10 мг і більше для нижчих доз (1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є насичувальною.

При пероральному прийомі разової дози препарату ані раміприл, ані його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату у плазмі, які знижуються повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції печінки метаболізм раміприлу з утворенням раміприлату був сповільнений через зниження активності печінкових естераз, а рівні раміприлу у плазмі крові у цих пацієнтів були підвищені. Втім максимальні концентрації раміприлату у цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб із нормальною функцією печінки.

Годування груддю. Після застосування однократної дози 10 мг раміприлу перорально його рівні в материнському молоці були нижче границі виявлення. Однак ефект при багатократному застосуванні не відомий.

Педіатрична популяція Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджувався у 30 пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією віком 2-16 років, з масою тіла >10 кг. Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та у значній мірі метаболізувався до раміприлату. Максимальні концентрації раміприлату в плазмі крові досягалися через 2-3 години. Кліренс раміприлату у значній мірі корелював з логарифмом маси тіла ($p < 0,01$), а також з дозою препарату ($p < 0,001$). Кліренс та об'єм розподілу збільшувалися прямо пропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівнянними з експозицією у дорослих при застосуванні дози 5 мг раміприлу. В результаті застосування дози 0,2 мг/кг у дітей досягалися рівні експозиції, які були вищими, ніж при застосуванні максимальної рекомендованої дози 10 мг на добу у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки. При пероральному застосуванні гризунам та собакам з'ясувалося, що раміприл не спричиняє гострих токсичних явищ. Дослідження із тривалим пероральним введенням препарату проводили на щурах, собаках та мавпах. У всіх цих трьох видів тварин спостерігалися зміни електролітного балансу та картини крові. У собак та мавп, які отримували препарат у дозі 250 мг/кг маси тіла на добу, було помічено значне збільшення юкстагломерулярного апарату, яке є проявом фармакодинамічної активності раміприлу. Щурі, собаки та мавпи переносили добові дози препарату, які становили 2; 2,5 та 8 мг/кг маси тіла на добу відповідно. При цьому небажані ефекти у них не виникали.

Дослідження репродуктивної токсичності, проведені у щурів, кролів та мавп, не виявили жодних тератогенних властивостей препарату. Негативний вплив на фертильність не спостерігався ані у самців, ані у самиць щурів.

Введення раміприлу самицям щурів під час вагітності та лактації призводило до необоротного ушкодження нирок (розширення ниркової миски) у потомства при застосуванні доз 50 мг/кг маси тіла на добу та вище. Численні випробування на мутагенність із застосуванням різних тест-систем не виявили мутагенних або генотоксичних властивостей раміприлу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: жовтуваті або жовті довгасті таблетки з розподільчою рисою з обох боків; верхній штамп: 2,5/лого компанії, нижній штамп: HMR/2,5;

таблетки по 5 мг: блідо-рожеві довгасті таблетки з розподільчою рисою з обох боків; верхній штамп: 5/лого компанії, нижній штамп: HMR/5;

таблетки по 10 мг: білі або майже білі довгасті таблетки з розподільчою рисою з обох боків; верхній штамп: HMO/HMO.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. № 28 (14x2): по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі-Авентіс С.п.А., Італія / Sanofi-Aventis S.p.A., Italy.

Місцезнаходження. Стабіліменто ді Скоппіто, Страда Статале №17 Км 22, I-67019 Скоппіто (Л'Аквіла), Італія / Stabilimento di Scoppito, Strada Statale №7 Км 22 I-67019 Scoppito (L'Aquila), Italy.

Заявник. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна / Sanofi-AventisUkraine» LLC, Ukraine