

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
РАМІЗЕС
(RAMIZES)

Склад:

діюча речовина: ramipril;

1 таблетка містить раміприлу 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг;

допоміжні речовини: таблетки по 1,25 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований 1500, магнію стеарат;

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Код АТС С09А А05.

Клінічні характеристики.**Показання.**

- Артеріальна гіпертензія (як монотерапія або у комбінації з іншими гіпотензивними препаратами, наприклад, діуретиками та антагоністами кальцію).
- Застійна серцева недостатність (також у комбінації з діуретиками).
- Застійна серцева недостатність, що виникла протягом перших декількох днів після гострого інфаркту міокарда.
- Недіабетична або діабетична явна клубочкова або початкова нефропатія.
- Зниження ризику інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті у пацієнтів з підвищеним серцево-судинним ризиком (виражена ішемічна хвороба серця (з або без інфаркту міокарда в анамнезі), інсульт в анамнезі, хвороба периферичних судин в анамнезі або цукровий діабет з принаймні одним додатковим фактором серцево-судинного ризику (мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений загальний рівень холестерину, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, куріння)).

Противоказання.

- Підвищена чутливість до іншого інгібітора АПФ або до будь-якого з компонентів препарату;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі;
- стеноз ниркової артерії (двобічний або одnobічний);
- гіпотензивні або гемодинамічно нестабільні стани;
- первинний гіперальдостеронізм;
- вагітність, період годування груддю;
- дитячий вік.
- Під час прийому Рамізесу не можна проводити процедуру діалізу або гемофільтрації із застосуванням полі(акрилонітрилових, натрію-2-метилсульфонатних) мембран з високою ультрафільтраційною активністю (наприклад, «AN 69») та процедуру аферезу ЛНГ (ліпопротеїнів низької густини) із застосуванням декстрану сульфату через ризик розвитку тяжкого анафілактичного шоку.

Спосіб застосування та дози.

Рамізес застосовують незалежно від вживання їжі. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води.

Лікування артеріальної гіпертензії. Початкова доза препарату зазвичай становить 2,5 мг один раз на добу. Надалі, у випадку недостатнього антигіпертензивного ефекту, дозу препарату рекомендується збільшити шляхом її подвоєння через кожні 2-3 тижні. Звичайна підтримуюча доза становить 2,5-5 мг на добу. Максимальна допустима добова доза для дорослих - 10 мг. Альтернативною збільшенню дози понад 5 мг Рамізесу на добу може бути додаткове застосування, наприклад, діуретика або антагоніста кальцію.

Лікування застійної серцевої недостатності. Початкова доза – 1,25 мг один раз на добу. При недостатньому терапевтичному ефекті добову дозу можна збільшити, подвоюючи її кожні 1-2 тижні. Якщо потрібна доза становить 2,5 мг Рамізесу або вище, її можна приймати у вигляді одноразової дози або розділити на два прийоми. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 10 мг.

Лікування після гострого інфаркту міокарда. Початкова добова доза становить 5 мг (по 2,5 мг вранці і ввечері). При поганій переносимості цю дозу слід зменшити до 2,5 мг на добу (по 1,25 мг вранці і ввечері протягом двох днів).

Потім, залежно від відповіді хворого, доза може бути збільшена. Збільшувати дозу рекомендується шляхом її подвоєння через кожні 1-3 дні.

В подальшому загальну добову дозу, яку спочатку розділяли на дві, можна приймати у вигляді одноразової. Максимальна допустима добова доза - 10 мг Рамізесу.

Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (ступінь IV за класифікацією NYHA - Нью-Йоркської серцевої асоціації) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда недостатньо. Якщо буде вирішено лікувати таких пацієнтів цим засобом, рекомендується розпочинати терапію з найнижчої ефективної добової дози (1,25 мг Рамізесу один раз на добу) і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Для зниження ризику інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті у пацієнтів з підвищеним серцево-судинним ризиком рекомендована початкова доза Рамізесу становить 2,5 мг один раз на добу. Дозу поступово збільшують залежно від переносимості препарату. Рекомендується подвоїти дозу через один тиждень лікування і ще через три тижні збільшити її до звичайної підтримуючої дози – 10 мг один раз на добу. Застосування дози понад 10 мг один раз на добу вивчалось недостатньо.

Застосування пацієнтами із тяжкою нирковою недостатністю із кліренсом креатиніну <36 мл/хв досліджувалося недостатньо.

Діабетична або недіабетична нефропатія. Початкова доза препарату становить 1,25 мг на добу. Залежно від терапевтичного ефекту добову дозу можна збільшувати до підтримуючої дози, яка становить 5 мг один раз на добу. Дози вище 5 мг один раз на добу вивчалися недостатньо.

Особливі категорії пацієнтів.

Хворі літнього віку. Початкова доза - 1,25 мг на добу.

Дозування для пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо кліренс креатиніну становить від 50 до 20 мл/хв на 1,73 м² площі поверхні тіла, зазвичай застосовується початкова добова доза 1,25 мг Рамізесу. Максимальна дозволена добова доза в цьому випадку становить 5 мг Рамізесу.

Хворі з порушенням функції печінки. У хворих з порушенням функції печінки максимальна добова доза становить 2,5 мг. Такі хворі на ранніх стадіях лікування Рамізесом потребують ретельного медичного нагляду.

Пацієнти з неповністю компенсованою нестачею рідини або солі в організмі, пацієнти з вираженою артеріальною гіпертензією, так само, як і пацієнти, для яких гіпотензивна реакція може становити особливий ризик (наприклад, з клінічно значущим стенозом коронарних судин або судин, що постачають кров у мозок): слід застосовувати зменшену початкову дозу 1,25 мг на добу.

Пацієнти, які попередньо лікувались діуретиками. Бажано припинити приймання діуретиків за 2 - 3 дні або, залежно від тривалості дії діуретика, ще раніше, до початку лікування Рамізесом, або принаймні знизити дозу сечогінного засобу. Початкова добова доза зазвичай становить 1,25 мг.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі: раміприл незначно піддається діалізу; початкова доза становить 1,25 мг на добу, а максимальна добова доза – 5 мг; препарат необхідно застосовувати через кілька годин після гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко (від $\geq 1/100000$ до $< 1/10000$), частота не визначена (не можна встановити за наявними даними).

З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; нечасто - ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардію, аритмію, відчуття серцебиття, периферичні набряки, почервоніння; рідко – стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт; дуже рідко - короткочасний ішемічний напад, ішемічний інсульт; частота не визначена - феномен Рейно.

З боку сечовидільної системи: нечасто – порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення кількості сечі, погіршення фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини крові та креатиніну.

З боку дихальної системи: часто – непродуктивний подразнюючий кашель, бронхіт, синусит; нечасто - закладеність носа, бронхоспазм, у тому числі загострення астми; рідко - диспное.

З боку травного тракту, печінки і підшлункової залози: часто – запалення у ротовій порожнині та шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, диспепсія, діарея, нудота, блювання; нечасто – підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, включаючи гастрит, запор, сухість у роті, підвищення рівнів печінкових ензимів і/або кон'югатів білірубіну; рідко – глосит, відчуття дискомфорту в черевній порожнині, біль у шлунку, холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин; частота не визначена – афтозний стоматит; у поодиноких випадках – панкреатит, порушення сприйняття запаху і смаку (наприклад, металевий присмак); іноді - повна втрата смаку, гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит – з фатальним кінцем).

З боку нервової системи, органів чуття і психіки: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – вертиго, парестезія, агеєзія, дисгевзія, порушення зору, включаючи нечіткість зору, зниження настрою, тривога, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сомноленцію; рідко – тремор, розлади рівноваги, кон'юнктивіт, порушення слуху, дзвін у вухах, стан сплутаної свідомості; частота не визначена – церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печії, паросмія, порушення уваги.

Алергічні та імунопатологічні реакції: частота не визначена – анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антиядерних антитіл.

Реакції з боку шкіри: часто – висипання, свербіж, кропив'янка; нечасто – ангіоневротичний набряк, обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку може мати фатальні наслідки, пруритус, гіпергідроз; рідко – ексфолюативний дерматит, уртикарії, оніхоліз; дуже рідко – реакція фоточутливості; частота не визначена – макулопапульозні висипання, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

М'язово-скелетні розлади та розлади з боку сполучної тканини: часто - м'язові спазми, міалгія; нечасто – артралгія.

Розлади метаболізму та харчування: часто – підвищення рівня калію в крові; нечасто – анорексія, зниження апетиту; частота не визначена – зниження рівня натрію в крові.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: нечасто - еозинофілія; рідко – зменшення кількості білих клітин (включаючи нейтропенію і агранулоцитоз), зменшення кількості червоних клітин, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів; частота не визначена – недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

Загальні розлади: часто – біль у грудній клітці, астенія; нечасто – пірексія; рідко – слабкість, сонливість,

стомленість.

Розлади репродуктивної функція та молочних залоз: нечасто – транзиторна еректильна дисфункція, імпотенція, зниження лібідо; частота не визначена – гінекомастія.

Передозування.

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

Лікування. Загальні заходи (промивання шлунка, прийом активованого вугілля і натрію сульфату, якщо можливо, протягом перших 30 хв). При артеріальній гіпотензії додатково до заходів, спрямованих на відновлення об'єму рідини та сольового балансу, слід застосувати агоністи α_1 -адренергічних рецепторів (наприклад, норепінефрин, допамін).

Немає даних щодо ефективності форсованого діурезу, зміни рН сечі, гемофільтрації або діалізу, з точки зору прискорення елімінації раміприлу або раміприлату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Рамізес протипоказаний при вагітності. Перед початком його застосування необхідно виключити вагітність, а також запобігти її настанню, використовуючи адекватний метод контрацепції. Якщо вагітність настала під час прийому Рамізесу, його слід одразу ж замінити препаратом, що не містить інгібітора АПФ.

Годування груддю є протипоказанням для застосування препарату.

Діти. Через відсутність достатнього клінічного досвіду Рамізес не можна призначати дітям.

Особливості застосування.

Рамізес 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 12-24 годин мінімум. Виписувати його 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 або без нудоти або блювання); у деяких випадках також спостерігався ангіоневротичний набряк обличчя. Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення приймання інгібітора АПФ. Не існує достатнього відповідного терапевтичного досвіду застосування Рамізесу дітям, пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну нижче 20 мл/хв на 1,73 м² площі поверхні тіла) і пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензинової системи. При лікуванні пацієнтів з підвищеною активністю ренін-ангіотензинової системи слід бути особливо обережними. 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 призначаються вперше або вперше у високій дозі. На початку лікування препаратом або при збільшенні дози слід проводити ретельний контроль артеріального тиску доти, доки існує можливість його різкого зниження.

Підвищену активність ренін-ангіотензинової системи можна очікувати, зокрема у пацієнтів з тяжкою, і особливо злякливою артеріальною гіпертензією; у пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо з тяжкою або такою, що лікувалася іншими препаратами, які можуть знижувати артеріальний тиск; у пацієнтів з гемодинамічно значущими труднощами припливу або відтоку крові від лівого шлуночка (наприклад, через стеноз аорти чи стеноз мітрального клапана або гіпертрофічну

кардіоміопатію); у пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом ниркової артерії. Цій категорії пацієнтів на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд. Може виникнути необхідність припинити розпочате лікування діуретиками; у пацієнтів, які попередньо приймали діуретики. Якщо припинення приймання або зниження дози діуретика неможливе, на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд; у пацієнтів, у яких існує або може розвинутися порушення водно-електролітного балансу (в результаті незадовільного споживання рідини або солі або, наприклад, через діарею, блювання або надмірне потовиділення, у випадках, коли компенсація нестачі рідини і солі є недостатньою).

Рекомендується корекція стану дегідратації, гіповолемії або нестачі солі до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригувальні заходи слід ретельно оцінити з точки зору можливого ризику об'ємного перенавантаження). При клінічно значущих станах лікування Рамізесом можна розпочинати або продовжувати лише тоді, коли одночасно вживаються відповідні заходи щодо попередження надмірного зниження артеріального тиску і зниження функції нирок.

Пацієнти із захворюваннями печінки. У пацієнтів з погіршеною функцією печінки відповідь на лікування Рамізесом може бути або збільшеною, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки з набряками та/або асцитом активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною. Тому під час лікування цих хворих необхідно бути особливо обережними.

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

Особи літнього віку. В осіб літнього віку реакція на інгібітори АПФ може бути більш вираженою. На початку їхнього лікування рекомендується оцінка ниркової функції.

Моніторинг ниркової функції. Рекомендується здійснювати моніторинг функції нирок, передусім у перші тижні лікування інгібітором АПФ. Особливо ретельний контроль потрібен для пацієнтів із серцевою недостатністю; зниженням функції нирок; трансплантованою ниркою; вазоренальним захворюванням, включаючи пацієнтів з гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії. В останній групі хворих навіть незначне зростання рівня креатиніну в сироватці крові може свідчити про однобічне зниження ниркової функції.

Комбінація з методами екстракорпоральної терапії. При прийомі Рамізесу не можна проводити процедури екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями через ризик розвитку тяжкого анафілактичного шоку. Отже, при застосуванні препарату не слід проводити процедуру діалізу або гемофільтрації із застосуванням полі(акрилонітрилових, натрію-2-метилсульфонатних) мембран з високою ультрафільтраційною активністю (наприклад, «AN 69») та процедуру аферезу ЛНГ (ліпопротеїнів низької густини) із застосуванням декстрану сульфату.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігали гіперкаліємію. Ризик виникнення гіперкаліємії вищий у пацієнтів з нирковою недостатністю, осіб старше 70 років, з неконтрольованим цукровим діабетом, у тих, які отримують солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію, або при таких станах, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування перерахованих препаратів вважається доцільним, рекомендований регулярний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії і анемії спостерігалися рідко. Є повідомлення про можливість пригнічення кісткового мозку. Рекомендується контролювати кількість білих клітин крові для виявлення можливої лейкопенії. Необхідно частіше здійснювати гемолітичний моніторинг пацієнтам з порушеною функцією нирок, із супутнім колагеновим захворюванням (системним червоним вовчаком або склеродермією) та у початковій фазі лікування або якщо пацієнти приймають інші препарати, які можуть викликати зміни картини крові.

Кашель. У деяких хворих при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігається кашель. Характерно, що кашель є непродуктивним, персистуючим і проходить після припинення терапії. Можливість кашлю, викликаного інгібіторами АПФ, повинна розглядатися при здійсненні диференціальної діагностики

кашлю.

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 Рамізесу. Рекомендовано особливо ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші лікарські засоби, що можуть викликати зміни в гемограмі, можуть підвищувати імовірність 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 засоби (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.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Можливе послаблення ефекту зниження тиску крові під дією Рамізесу. Крім того, одночасне лікування інгібіторами АПФ і НПЗЗ може спричинити зростання ризику погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові.

Гепарин. Можливе підвищення концентрації калію в сироватці крові.

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

Підвищене споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Рамізесу.

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

Фармакологічні властивості.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Максимальна плазмова концентрація раміприлу досягається через 1 годину після перорального прийому. Період напіввиведення раміприлу становить приблизно 1 годину. Пікова концентрація раміприлату в плазмі крові спостерігається між 2 і 4 годинами після перорального прийому раміприлу. Зниження концентрації раміприлату в плазмі відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить приблизно 3 години. Після цього настає перехідна фаза (з напівперіодом приблизно 15 годин), а потім - кінцева фаза, під час якої плазмові концентрації раміприлату є дуже низькими, з напівперіодом приблизно 4-5 днів.

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

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

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

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

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

При введенні високих доз (10 мг), при 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 один 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 по 1,25 мг: таблетки круглої форми, білого або майже білого кольору, двоопуклі, зі слабким специфічним запахом або без запаху. На поверхні таблеток допускається незначна мармуровість;

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

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

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

Термін придатності. 2 роки. Таблетки по 1,25 мг – 1 рік 6 місяців.

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

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери, вкладені у пачку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ “Фармак”.

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.