

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ТРИТАЦЕ®
(TRITACE^Т)

Склад:

діюча речовина: раміприл;

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

допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлоза метилгідроксипропілцелюлоза 5мПа с (тип заміщення 2910) , крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, заліза оксид жовтий (Е 172);

1 таблетка по 5 мг містить раміприлу 5 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлоза метилгідроксипропілцелюлоза 5мПа с (тип заміщення 2910) , крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, заліза оксид червоний (Е 172);

1 таблетка по 10 мг містить 10 мг раміприлу;

допоміжні речовини: гідроксипропілметилцелюлоза метилгідроксипропілцелюлоза 5мПа с (тип заміщення 2910) , крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТС С09АА05.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Гіпертензія; з метою зниження артеріального тиску як монотерапія або у комбінації з іншими гіпотензивними агентами, наприклад, діуретиками та антагоністами кальцію.
- Застійна серцева недостатність; також в комбінації з діуретиками.
- Застійна серцева недостатність, що має місце 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 унаслідок наявності вираженої ішемічної хвороби серця (з або без перенесеного інфаркту міокарда), перенесеного інсульту, хвороби периферичних судин в анамнезі або цукрового діабету з принаймні одним додатковим фактором серцево-судинного ризику (мікроальбумінурія, гіпертензія, підвищений загальний рівень холестерину, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, паління).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до раміприлу, іншого інгібітору АПФ або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу Тритаце®;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі;
- стеноз ниркової артерії (двосторонній або стеноз артерії однієї нирки);
- гіпотензивні або гемодинамічно нестабільні стани;
- первинний гіперальдостеронізм;
- вагітність;
- годування груддю;
- дитячий вік.

Слід уникати застосування Тритаце® або інших інгібіторів АПФ у комбінації з методами

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

екстракорпоральної терапії, які можуть спричинити контактування крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки при цьому існує ризик розвитку тяжкої анафілактичної реакції, що іноді може призвести до тяжкого анафілактичного шоку.

Таким чином, при прийомі Тритаце® 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.

Спосіб застосування та дози.

Дозування визначають відповідно до ефекту і переносимості лікарського засобу конкретним хворим.

Таблетки Тритаце® необхідно ковтати, запиваючи достатньою кількістю рідини (приблизно ½ склянки). Таблетки не слід жувати або подрібнювати.

Їжа істотно не впливає на абсорбцію раміприлу. Тому Тритаце® можна приймати до, під час або після їди.

Лікування гіпертензії.

Рекомендована початкова доза для дорослих: 2,5 мг Тритаце® один раз на добу.

Залежно від відповіді пацієнта, дозу можна збільшувати. Збільшувати дозу рекомендується шляхом її подвоєння через кожні 2-3 тижні.

Звичайна підтримуюча доза: 2,5 - 5 мг Тритаце® на добу.

Максимальна дозволена добова доза для дорослих: 10 мг Тритаце®.

Альтернативою збільшенню дози понад 5 мг Тритаце® на добу може бути додаткове застосування, наприклад, діуретика або антагоніста кальцію.

Лікування застійної серцевої недостатності.

Рекомендована початкова доза для дорослих: 1,25 мг Тритаце® один раз на добу.

Залежно від відповіді пацієнта, дозу можна збільшувати шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні.

Якщо потрібна доза становить 2,5 мг Тритаце® або вище, її можна приймати у вигляді одноразової дози або розділити на два прийоми.

Максимальна дозволена добова доза: 10 мг Тритаце®.

Лікування після інфаркту міокарда.

Рекомендована початкова доза: 5 мг Тритаце® на добу, розділені на дві дози по 2,5 мг, одну дозу приймають вранці, а іншу – ввечері. Якщо пацієнт не переносить таке початкове дозування, рекомендується доза 1,25 мг двічі на добу 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, яка спочатку розділялась на дві, можна приймати у вигляді одноразової.

Максимальна дозволена добова доза: 10 мг Тритаце®.

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

Лікування діабетичної або недіабетичної нефропатії.

Рекомендована початкова доза для дорослих: 1,25 мг Тритаце® один раз на добу.

Залежно від переносимості пацієнтом препарату, дозу можна збільшувати до підтримуючої дози, яка становить 5 мг Тритаце® один раз на добу.

Дози вище 5 мг Тритаце® один раз на добу вивчалися недостатньо під час контрольованих клінічних досліджень.

Для зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті.

Рекомендована початкова доза для дорослих: 2,5 мг Тритаце® один раз на добу.

Залежно від переносимості пацієнтом препарату, дозу можна поступово збільшувати. Рекомендується

подоювати дозу через один тиждень лікування, а ще через три тижні – збільшити її до звичайної підтримуючої дози 10 мг Тритаце® один раз на добу.

У ході контрольованих клінічних досліджень застосування дози понад 10 мг Тритаце® один раз на добу вивчалось недостатньо.

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

Особливі популяції.

Пацієнти з погіршеною функцією нирок.

Якщо кліренс креатиніну становить від 50 до 20 мл/хв на 1,73 м² площі поверхні тіла, зазвичай застосовується початкова добова доза для дорослих 1,25 мг Тритаце®. Максимальна дозволена добова доза в цьому випадку становить 5 мг Тритаце®.

Пацієнти з неповністю компенсованою нестачею рідини або солі в організмі, пацієнти з вираженою 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 Тритаце® на добу.

Пацієнти, які попередньо лікувались діуретиками.

Багато припинити приймання діуретиків за 2 - 3 дні або, залежно від тривалості дії діуретика, ще раніше, до початку лікування Тритаце, або принаймні знизити дозу сечогінного засобу. Початкова добова доза для дорослих пацієнтів, які попередньо застосовували діуретик, зазвичай становить 1,25 мг Тритаце®.

Пацієнти з погіршеною функцією печінки.

Відповідь на лікування може бути як збільшеною, так і зниженою. Тому лікування цих пацієнтів слід розпочинати під пильним медичним наглядом. Максимальна дозволена добова доза для дорослих становить 2,5 мг Тритаце®.

Особливі літнього віку.

Початкова доза має бути низькою - 1,25 мг Тритаце® на добу.

Побічні реакції.

Оскільки Тритаце® є антигіпертензивним засобом, багато його побічних ефектів є вторинними відносно його здатності знижувати артеріальний тиск, внаслідок чого відбувається адренергічна оборотна регуляція або гіпоперфузія органів. Численні інші ефекти (наприклад, вплив на баланс електролітів, певні анафілактоїдні реакції або запальні реакції слизових оболонок) спричиняються інгібуванням АПФ або іншими фармакологічними ефектами цього класу лікарських засобів.

Серцево-судинна і нервова системи.

Зрідка можуть виникати легкі симптоми і реакції, такі як головний біль, порушення рівноваги, тахікардія, слабкість, сонливість, запаморочення або погіршення реакції.

Симптоми і реакції в легкій формі, такі як периферичні набряки, припливи крові до обличчя, запаморочення, дзвін у вухах, стомлюваність, нервова збудливість, пригнічений настрій, тремор, неспокій, порушення зору, розлади сну, сплутаність свідомості, відчуття тривоги, тимчасова еректильна дисфункція, відчуття серцебиття, пітіння, розлади слуху, сонливість, порушення ортостатичної регуляції, так само, як і тяжкі реакції, такі як стенокардія, серцеві аритмії і непритомність спостерігаються рідко.

Тяжка гіпотензія виникає рідко, ішемія міокарда або головного мозку, інфаркт міокарда, короточасний ішемічний напад, ішемічний інсульт, загострення порушень кровообігу, спричинених стенозом судин, прискорення або посилення проявів феномену Рейно або парестезії спостерігалися в поодиноких випадках.

Нирки і баланс електролітів.

Іноді спостерігається підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові (ймовірність зростає при додатковому застосуванні діуретиків) і погіршення функції нирок, у поодиноких випадках може розвиватися прогресія до гострої ниркової недостатності.

Зрідка може збільшуватися концентрація калію в сироватці крові. В поодиноких випадках у сироватці

може зменшуватися рівень натрію, а також посилюватися вже існуюча протеїнурія (незважаючи на те, що інгібітори АПФ зазвичай протеїнурію знижують) або збільшується кількість сечі (у зв'язку з поліпшенням серцевої діяльності).

Дихальний тракт, анафілактичні/анафілактоїдні та шкірні реакції.

Часто виникає сухий (непродуктивний) лоскотливий кашель. Цей кашель часто погіршується вночі й під час відпочинку (наприклад, у положенні лежачи), та частіше трапляється у жінок і осіб, які не палять.

Рідко може розвиватися закладення носу, синусит, бронхіт, бронхоспазм і диспное.

Нечасто може спостерігатися фармакологічно опосередкований легкий ангіоневротичний набряк (ангіоедема, спричинена інгібіторами АПФ, частіше виникає у хворих негроїдної раси, порівняно з пацієнтами інших рас). Тяжкі реакції такого типу та інші нефармакологічно опосередковані анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл або будь-які інші компоненти вкрай поодинокі.

Реакції з боку шкіри або слизових оболонок, такі, як висипи, свербіж або кропив'янка трапляються нечасто. В поодиноких випадках можуть виникати макулопапулярні висипи, пухирчатка, загострення псоріазу, псоріазиформна, пемфігоїдна чи лихеноїдна екзантема та енантема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, алопеція, оніхолізіс або фоточутливість.

Імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах при інгібуванні АПФ збільшуються. Вважається, що такий ефект може спостерігатися і щодо інших алергенів.

Травний тракт, печінка.

Нечасто можуть виникати нудота, зростання сироваткових рівнів ферментів печінки та/або білірубину, а також холестатична жовтяниця. Зрідка спостерігаються сухість у роті, запалення язика (глосит), запальні реакції в ротовій порожнині й шлунково-кишковому тракті, відчуття дискомфорту в черевній порожнині, біль у шлунку (включаючи біль, подібний до того, що виникає при гастриті), розлади травлення, запор, діарея, блювання і зростання рівнів ферментів підшлункової залози. В поодиноких випадках можуть розвиватися панкреатит або ушкодження печінки (включаючи гостру печінкову недостатність).

Гематологічні реакції.

Зрідка може бути незначне – в окремих випадках істотне – зменшення кількості червоних кров'яних тілець і гемоглобіну, кількості білих кров'яних тілець або тромбоцитів. У поодиноких випадках спостерігаються агранулоцитоз, панцитопенія і пригнічення кісткового мозку.

Гематологічні реакції на дію інгібіторів АПФ частіше виникають у пацієнтів з погіршеною функцією нирок і у тих, хто має супутнє колагенове захворювання (наприклад, червоний вовчак або склеродермію), або в тих, хто застосовує інші препарати, які можуть викликати зміни у складі крові.

В поодиноких випадках може розвиватися гемолітична анемія.

Інші побічні ефекти.

Нечасто може виникати кон'юнктивіт, а також зрідка спазми м'язів, зниження лібідо, втрата апетиту і порушення сприйняття запаху і смаку (наприклад, металевий присмак) або часткова, іноді повна, втрата відчуття смаку.

В поодиноких випадках спостерігаються васкуліт, міалгія, артралгія, гарячка і еозинофілія, а також зростання титрів антиядерних антитіл.

Передозування.

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

Лікування інтоксикації. Первинна детоксифікація, наприклад, шляхом промивання шлунка, застосування адсорбентів, натрію сульфату (якщо можливо, протягом перших 30 хв). У разі виникнення 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 в наявності тільки в окремих дослідницьких лабораторіях.

Немає даних щодо ефективності форсованого діурезу, зміни рН сечі, гемофільтрації або діалізу з точки зору прискорення елімінації раміприлу або раміприлату. Якщо, тим не менше, розглядається можливість проведення діалізу або гемофільтрації.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

В період вагітності заборонено приймати Тритаце® (див. розділ «Протипоказання»). Таким чином, перед початком прийому препарату жінок дітородного віку слід обстежити для виключення можливої вагітності. Під час прийому Тритаце® жінки дітородного віку повинні користуватися надійними засобами контрацепції. Якщо жінка бажає завагітніти, слід припинити застосування препарату та замінити його будь-яким іншим лікарським засобом (за винятком інгібіторів АПФ). Якщо лікування інгібіторами АПФ не можна припинити, слід запобігати вагітності. У випадку, коли під час лікування Тритаце® підтверджено вагітність, слід якнайшвидше перейти (під наглядом лікаря) на альтернативний терапевтичний засіб, який становить менший ризик для плода (за винятком інгібіторів АПФ).

Годування груддю.

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

Діти. Через відсутність достатнього клінічного досвіду Тритаце® не можна призначати дітям.

Особливі заходи безпеки.

Тритаце® 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, і 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 виникав ангіоневротичний набряк обличчя. Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення приймання інгібітора АПФ.

Не існує достатнього відповідного терапевтичного досвіду застосування Тритаце® 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.

Особливості застосування.

Застереження.

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 сильного зниження артеріального тиску та погіршення ниркової функції в результаті інгібування АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначаються вперше або вперше у більш високій дозі. На початку отримання препарату 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 злякисною гіпертензією. На початковій фазі лікування потрібен

особливий медичний нагляд;

- у пацієнтів з *серцевою недостатністю*, особливо з тяжкою або такою, що лікувалася іншими препаратами, які можуть знижувати артеріальний тиск. У випадку тяжкої серцевої недостатності на початковій 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). На початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;

- у пацієнтів з *гемодинамічно значущим стенозом ниркової артерії*. 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 не можливі, на 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 або 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 можливого ризику об'ємного перенавантаження). При клінічно значущих станах лікування Тритаце® можна розпочинати або продовжувати лише тоді, коли одночасно вживаються відповідні заходи щодо попередження надмірного зниження артеріального тиску і погіршення функції нирок.

Пацієнти із хворобами печінки.

У пацієнтів з погіршеною функцією печінки відповідь на лікування Тритаце® може бути або збільшеною, або зменшеною. 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 цих хворих необхідно виявляти особливу обережність.

Пацієнти зі значним зниженням артеріального тиску підпадають під особливий ризик.

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 ниркової функції, передусім у перші тижні лікування інгібітором АПФ. Особливо ретельний контроль потрібен для пацієнтів з:

- 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 частий моніторинг рівня калію в сироватці потрібен пацієнтам із погіршеною нирковою функцією.

Гематологічний моніторинг.

Рекомендується здійснювати моніторинг кількості білих кров'яних тілець з метою вчасного виявлення можливої лейкопенії. Більш частий моніторинг рекомендований на початковій фазі лікування пацієнтів з погіршеною нирковою функцією, із супутньою колагеновою хворобою (наприклад, червоний вовчак чи склеродермію) або тих, хто лікувався іншими препаратами, які можуть викликати зміни картини крові.

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, мембрани з поліакрилонітрилу) і LDL-аферез із застосуванням декстрину 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 Тритаце®. 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 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.

Їжа.

Їжа істотно не змінює абсорбцію раміприлу.

Взяти до уваги.

Нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ), наприклад, індометацин та ацетилсаліцилова кислота. Можливе послаблення ефекту зниження тиску крові під дією Тритаце®. Крім того, одночасне лікування інгібіторами АПФ і НСПЗЗ 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. Тритаце® може підсилювати дію алкоголю.

Сіль. Підвищене споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Тритаце®.

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

Фармакологічні властивості.

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксіпептидазу І (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину І на активну судинозвужувальну речовину

(вазоконстриктор) ангіотензин II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розпаду брадикініну спричиняє 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 в експериментах на тваринах. На сьогодні не встановлено, наскільки це впливає на розвиток певних небажаних ефектів (наприклад, лоскотливого кашлю).

Інгібітори АПФ є ефективними навіть для пацієнтів з гіпертензією, у яких концентрація реніну в плазмі крові є низькою. Середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ у хворих негроїдної раси (зазвичай, у популяції з гіпертензією та низькою концентрацією реніну) була нижчою, порівняно з представниками іншої раси.

Фармакодинаміка.

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

Введення раміприлу пацієнтам з 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.

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

Дослідження AIRE показало, що 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. В результаті проведених субаналізів було виявлено також і зниження інших ризиків, включаючи ризик несподіваної смерті (на 30 %) і ризик прогресії хвороби до серйозної/стійкої серцевої недостатності (на 23 %). Крім того, на 26 % зменшувалась імовірність пізньої 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 плацебо-контрольованому дослідженні HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study – оцінка ефективності запобігання несприятливим наслідкам з боку серця), яке тривало п'ять років, брали участь пацієнти віком 55 років або старші, що мали підвищений серцево-судинний ризик через наявність захворювань судин (таких як наявна ішемічна хвороба серця, перенесений інсульт або хвороба периферичних судин в анамнезі) або цукрового діабету з принаймні одним додатковим фактором ризику (мікроальбумінурія, гіпертензія, підвищений загальний рівень холестерину, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, паління). 4645 пацієнтам додатково до стандартної терапії застосовували раміприл з профілактичною метою. Це дослідження показало, що раміприл з високою статистичною значущістю знижує частоту настання інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. Крім того, раміприл зменшує загальну смертність і виникнення потреби в реваскуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії в загальній популяції і хворих на діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з гіпертензією, так і з нормотензією.

Фармакокінетика.

У печінці відбувається пресистемний метаболізм проліків - раміприлу, в результаті якого утворюється

єдиний активний метаболіт раміприлат (шляхом гідролізу, який відбувається в основному 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).

В результаті цієї активації/метаболізації проліків, приблизно 20 % прийнятого перорально 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 радіоактивною міткою, приблизно 40 % всієї мітки виводиться з калом і приблизно 60 % - із сечею. Після перорального введення 5 мг раміприлу пацієнтам з дренажем жовчних протоків із сечею та жовчю екскретувалася приблизно однакова кількість раміприлу та його метаболітів в перші 24 години.

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

У ході досліджень на тваринах, встановлено, що раміприл потрапляє в молоко.

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

Пікова 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 близько 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 – коли плазмові концентрації раміприлату залишаються постійними – досягається вже приблизно через 4 дні. Після прийняття багаторазових доз "ефективний" період напіввиведення, залежно від дози, становить 13 - 17 годин.

Дослідження *in-vitro* 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 складає близько 73 % і 56 %, відповідно.

У здорових осіб віком від 65 до 76 років кінетика раміприлу і раміприлату подібна до тої, 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, які знижуються значно повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

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

Так само, як і в здорових осіб та пацієнтів з 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.

Доклінічні дані з безпеки. Результати доклінічних випробувань свідчать про відсутність будь-якої небезпеки для людини відповідно до проведених стандартних досліджень із фармакології безпеки, токсичності при введенні повторних доз, генотоксичності, канцерогенності.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: жовтуваті або жовті довгасті таблетки з розподільчою рисою, з гравіюванням з одного боку: 2,5 та логотипом фірми, з іншого: НМР та 2,5;

таблетки по 5 мг: блідо-рожеві довгасті таблетки з розподільчою рисою, з гравіюванням з одного боку: 5 та логотипом фірми, з іншого: НМР та 5;

таблетки по 10 мг: білі або майже білі довгасті таблетки з розподільчою рисою, з гравіюванням з одного боку: НМО/ НМО.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище + 25 С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 2,5 мг, 5 мг або 10 мг № 28 у блистерах (14X2), у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. “Санofi-Авентіс С.п.А.”, Італія.

Місцезнаходження. *Stabilimento di Scoppito, Strada Statale N° 17 km 22, I - 67019 Scoppito (L`Aquila), Italy.*