

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «17» 06 2016 г.
№ N002421, N002420

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ТРИТАЦЕ®**

Торговое название
Тритаце®

Международное непатентованное название
Рамиприл

Лекарственная форма
Таблетки 5 мг и 10 мг

Состав

Одна таблетка 5 мг содержит

активное вещество - рамиприл 5 мг,

вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал кукурузный
прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, железа оксид
красный (Е 172), натрия стеарилфумарат

Одна таблетка 10 мг содержит

активное вещество - рамиприл 10 мг,

вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал кукурузный
прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия
стеарилфумарат

Описание

Таблетки 5 мг

Овальные таблетки бледно-красного цвета, с риской для разлома на обеих
сторонах таблетки, с гравировкой «5/логотип фирмы» на одной стороне и
«5/НМР» на другой стороне;

Таблетки 10 мг

Овальные таблетки белого или почти белого цвета, с риской для разлома на
обеих сторонах таблетки, с гравировкой «НМО/НМО» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему.
Ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента (АПФ).
Рамиприл
Код АТХ С09АА05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: пиковые концентрации рамиприла в плазме достигаются в течение одного часа. Степень всасывания составляет не менее 56% принятой дозы и не зависит от приема пищи. Почти полностью метаболизируется (в основном - в печени) с образованием активного метаболита - рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ-ангиотензин-превращающий фермент, чем рамиприл). Биодоступность рамиприлата составляет 45 %.

Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается через 2-4 часа. Устойчивые плазменные концентрации рамиприлата после однократного приема обычной дозы рамиприла достигаются на 4-ый день.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет примерно 73 % для рамиприла и 56 % для рамиприлата.

Метаболизм

Рамиприл практически полностью метаболизируется в рамиприлат, дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновую кислоту и глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Выведение

Выведение метаболитов в основном через почки. Плазменные концентрации рамиприлата снижаются полифазно. Ввиду его мощного насыщенного связывания с АПФ и медленной диссоциацией от фермента рамиприлат демонстрирует длительную фазу выведения при очень низких плазменных концентрациях. Эффективный период полувыведения рамиприлата составляет от 13 до 17 часов для доз 5 и 10 мг.

Антигипертензивный эффект начинается через 1-2 часа после приема внутрь разовой дозы препарата, максимальный эффект развивается через 3-6 часов после приема и сохраняется в течение 24 часов. При ежедневном применении гипотензивная активность постепенно увеличивается в течение 3-4 недель.

Было показано, что антигипертензивный эффект сохраняется 2 года при длительной терапии. Резкое прерывание приема рамиприла не приводит к резкому повышению артериального давления («рикошет»).

Особые группы пациентов

У пациентов с нарушением функции почек почечное выведение рамиприлата снижено, почечный клиренс рамиприлата прямо пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме, которые снижаются более медленно, чем у субъектов с нормальной функцией почек.

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприла в рамиприлат затягивается ввиду сниженной активности печеночных эстераз. Такие пациенты демонстрируют повышенные уровни рамиприла в плазме. Однако пиковые концентрации рамиприлата в плазме идентичны таковым у пациентов с нормальной функцией печени.

Лактация

После однократной принятой дозы рамиприла внутрь препарат и его метаболит не были обнаружены в грудном молоке. Однако эффект многократных доз не известен.

Фармакодинамика

Механизм действия

Установлено, что ключевым фактором развития артериальной гипертензии является ангиотензин-превращающий фермент АПФ, известный также под названием дипептидилкарбоксипептидаза I), который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II – активное сосудосуживающее вещество, а также вызывает распад брадикинина – вазодилатора.

Рамиприлат, активный метаболит Тритаце[®], ингибируя АПФ в плазме и тканях, в т.ч. сосудистой стенке, препятствует образованию ангиотензина II и распаду брадикинина, что приводит к вазодилатации и снижению артериального давления.

При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов, стимулирующих образования оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием Тритаце[®] приводит к снижению секреции альдостерона и повышению сывороточных концентраций ионов калия.

У пациентов с артериальной гипертензией прием Тритаце[®] приводит к снижению АД в положении лежа и стоя, без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Тритаце[®] значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации.

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

Сердечная недостаточность

В комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами (по назначению врача) Тритаце[®] эффективен у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV классов в соответствии с функциональной классификацией NYHA (Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации).

Тритаце® оказывает положительный эффект на гемодинамику сердца - снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), снижает давление наполнения левого и правого желудочка, увеличивает сердечный выброс, и улучшает сердечный индекс¹.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием Тритаце® замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа или трансплантации почки. При диабетической или недиабетической нефропатии Тритаце® уменьшает степень выраженности протеинурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие сосудистых поражений (ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентраций общего холестерина [ОХ], снижение концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности [ХС-ЛПВП], курение), прием рамиприла в комбинации со стандартной терапией или в монотерапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, Тритаце® снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки), при приеме Тритаце®, начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда, снижается абсолютный риск смертности на 5.7%, относительный риск на 27%.

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом, как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД Тритаце® значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

Показания к применению

- лечение артериальной гипертензии
- профилактика: снижение сердечно-сосудистого риска и смертности
 - ✓ у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него;
 - ✓ у пациентов с инсультом в анамнезе;
 - ✓ у пациентов с заболеванием периферических артерий;
 - ✓ у пациентов с сахарным диабетом и с одним и более дополнительным фактором риска (микроальбуминурия,

¹ показатель функции сердца, представляющий собой отношение минутного объема сердца к площади поверхности тела; выражается в л/мин·м².

- артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ХС-ЛПВП, курение)
- диабетическая или недиабетическая нефропатия:
 - ✓ ранняя диабетическая гломерулярная нефропатия у пациентов с микроальбуминурией
 - ✓ выраженная диабетическая гломерулярная нефропатия у пациентов с макропротеинурией и с одним, как минимум, сердечно-сосудистым фактором риска, указанных выше
 - ✓ выраженная гломерулярная недиабетическая нефропатия с макропротеинурией свыше 3 г/сутки
 - вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда (через 48 часов): снижение смертности после острой фазы инфаркта миокарда у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности
 - лечение симптоматической сердечной недостаточности

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Рекомендуется принимать Тритаце® ежедневно в одно и то же время.

Тритаце® можно принимать во время или вне приема пищи, поскольку биодоступность не зависит от приема пищи. Тритаце® необходимо принимать с достаточным количеством жидкости. Разжевывать или раздавливать таблетку нельзя.

Взрослые

Пациенты, получающие лечение диуретиками

В начале терапии с применением Тритаце® возможно возникновение гипотензии; этот эффект более вероятен у пациентов, получающих диуретики. В таком случае следует проявлять осторожность, поскольку у таких пациентов может возникнуть потеря жидкостей или солей.

Если это возможно, диуретики следует отменить за 2 или 3 дня до начала терапии Тритаце®.

У пациентов с гипертензией без отмены диуретиков, лечение Тритаце® следует начинать с дозировки в 1,25 мг. Необходимо контролировать сывороточный уровень калия и диурез. В последующем дозировка Тритаце® должна быть скорректирована в соответствии с целевым уровнем артериального давления.

Артериальная гипертензия

Дозировка подбирается индивидуально по профилю пациента и уровням артериального давления. Тритаце® может применяться в качестве монотерапии или же в комбинации с прочими антигипертензивными средствами.

Начальная дозировка

Терапия Тритаце® должна начинаться поэтапно. Рекомендуемая стартовая дозировка составляет 2,5 мг в сутки.

У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может произойти значительное снижение давления

после приема первой дозы. Для таких пациентов рекомендуемая начальная дозировка составляет 1,25 мг. Лечение должно начинаться под наблюдением врача.

Титрование дозы и поддерживающая дозировка

При необходимости дозировка может быть увеличена вдвое с интервалом в две или четыре недели, таким образом, целевое давление будет достигнуто постепенно. Максимальная допустимая дозировка Тритаце® составляет 10 мг в сутки. Препарат принимается один раз в сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуемая начальная дозировка составляет 2,5 мг Тритаце® один раз в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая дозировка

В зависимости от переносимости активного вещества дозировка постепенно повышается. Рекомендуется удвоить дозу через 1-2 недели после начала лечения и затем через 2-3 недели повысить до целевой поддерживающей дозировки в 10 мг Тритаце® в сутки.

Также смотрите дозирование у пациентов, принимающих диуретики.

Лечение заболеваний почек

Пациенты с диабетом и микроальбуминурией

Рекомендуемая начальная дозировка составляет 1,25 мг Тритаце в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая дозировка.

В зависимости от переносимости препарата дозировка постепенно повышается. Рекомендуется удвоение дозировки до 2,5 мг в сутки после двух недель и затем до 5 мг в сутки после еще двух недель.

Пациенты с сахарным диабетом и, как минимум, одним дополнительным фактором риска

Рекомендуемая начальная дозировка составляет 2,5 мг Тритаце® в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая дозировка

В зависимости от переносимости активного вещества дозировка постепенно повышается. Рекомендуется удвоить дозу до 5 мг в сутки через одну - две недели и затем до 10 мг в сутки еще через две - три недели. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг в сутки.

Пациенты с недиабетической нефропатией и макропротеинурией свыше 3 г/сутки

Рекомендуемая начальная дозировка составляет 1,25 мг Тритаце® в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая дозировка

В зависимости от переносимости активного вещества дозировка постепенно повышается. Рекомендуется удвоить дозу до 2,5 мг в сутки через две недели лечения и затем до 5 мг в сутки еще через две недели.

Симптоматическая сердечная недостаточность

Для пациентов с предшествующей терапией диуретиками рекомендуемая начальная дозировка составляет 1,25 мг Тритаце® в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая дозировка

Титрование должно производиться посредством удвоения дозировки Тритаце® каждые одну или две недели до максимальной суточной дозировки в 10 мг. Рекомендуется разделение дозы на два приема в сутки.

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда с сердечной недостаточностью

Начальная дозировка составляет 2,5 мг дважды в день 3 дня, и начинает применяться через 48 часов после инфаркта миокарда у клинически и гемодинамически стабильных пациентов. Если начальная дозировка в 2,5 мг плохо переносится, то доза делится на два приема по 1,25 мг в течение 2 суток до повышения дозировки до 2,5 мг и 5 мг дважды в день. Если дозировка не может быть повышена до 2,5 мг дважды в сутки, лечение следует отменить.

Также смотрите выше дозирование у пациентов, принимающих диуретики.

Титрование дозы и поддерживающая дозировка

Суточная дозировка последовательно повышается посредством удвоения дозы с интервалами от 1 до 3-х суток до целевой суточной дозировки в 5 мг дважды в день. При возможности поддерживающая дозировка должна быть разделена на два приема.

Если дозировка не может быть повышена до 2,5 мг дважды в сутки, лечение следует отменить. Относительно лечения пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (NYHA класс IV) сразу после инфаркта миокарда опыт ограничен. Если будет принято решение о лечении таких пациентов, рекомендуется начать с дозировки в 1,25 мг однократно в сутки, и проявление особой осторожности при повышении дозировки.

Специальные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Суточная дозировка у пациентов с нарушением функции почек должна определяться на основании клиренса креатинина:

- если клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин, не требуется изменение начальной дозировки (2,5 мг/сутки); максимальная суточная дозировка составляет 10 мг.
- если клиренс креатинина в интервале 30-60 мл/мин, не требуется изменение начальной дозировки (2,5 мг/сутки); максимальная суточная дозировка составляет 5 мг.
- если клиренс креатинина в интервале 10-30 мл/мин, начальная дозировка составляет 1,25 мг/сутки; максимальная суточная дозировка составляет 5 мг.
- пациенты с гипертензией, находящиеся на гемодиализе: рамиприл слабо удаляется диализом; начальная дозировка составляет 1,25 мг/сутки; максимальная суточная дозировка составляет 5 мг. Препарат следует принимать через несколько часов после завершения процедуры диализа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени терапия Тритаце® должна начинаться только под строгим врачебным наблюдением; максимальная суточная дозировка Тритаце® составляет 2,5 мг.

Пожилые пациенты

Начальная дозировка для данной категории пациентов должна быть как можно ниже, а последующее титрование дозировки более ступенчатым, поскольку присутствует повышенная вероятность побочных эффектов у пожилых и истощённых пациентов. Следует рассматривать низкую начальную дозировку 1,25 мг рамиприла.

Дети

Тритаце® не рекомендуется к применению у детей и подростков младше 18 лет ввиду недостаточного количества данных по безопасности и эффективности. Существует лишь ограниченный опыт применения рамиприла у детей.

Побочные действия

Побочные эффекты рамиприла включают сухой, постоянный кашель, гипотонию. Серьезные побочные эффекты включают ангионевротический отек, гиперкалиемию, печеночную или почечную недостаточность, панкреатит, серьезные кожные реакции и нейтропению / агранулоцитоз.

Следующие категории применяются для стратификации частоты возникновения побочных эффектов.

Очень частые (свыше 1/10), частые (от 1/100 до 1/10), нечастые (от 1/1000 до 1/100), редкие (от 1/10000 до 1/1000), очень редкие (менее 1/10000), неизвестные (невозможна оценка по доступным данным).

В каждой частотной категории побочные эффекты представлены в порядке снижения тяжести.

Часто

- головная боль, головокружение
- непродуктивный кашель, бронхит, синусит, диспноэ
- воспаление, расстройства пищеварения, боли в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота
- экзантема, особенно макулопапулезная
- мышечные спазмы, миалгии
- повышение уровня сывороточного калия
- гипотензия, ортостатическая гипотензия, синкопе
- боль в груди, усталость

Нечасто

- ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардию, аритмию, сердцебиение, периферические отеки
- эозинофилия
- головокружение, парестезии, агевзия, дисгевзия
- нарушение зрения, включая размытое зрение
- заложенность носа, бронхоспазм, включая обострение бронхиальной астмы
- панкреатит (о случаях летального исхода сообщалось исключительно редко при приеме ингибиторов АПФ), повышение панкреатических ферментов, ангионевротический отек тонкого кишечника, боли в эпигастрии, включая гастрит, запоры, сухость во рту

- нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение диуреза, усиление существующей протеинурии, повышение уровня мочевины в плазме, повышение уровня креатинина в плазме
- ангионевротический отек; в исключительных случаях, удушье может привести к летальному исходу; кожный зуд, повышенная потливость
- артралгии
- анорексия, снижение аппетита
- приливы
- повышение температуры
- повышение уровня печеночных ферментов и/или связанного билирубина
- транзиторная эректильная дисфункция, снижение либидо
- подавленное настроение, тревожность, нервозность, беспокойство, расстройства сна, включая сомнолентность

Редко

- лейкоцитопения (включая нейтропению или агранулоцитоз), эритроцитопения, снижение гемоглобина, тромбоцитопения
- тремор, расстройство равновесия
- конъюнктивит
- нарушение слуха, звон в ушах
- глоссит
- эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис
- стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулиты
- астения
- холестатическая желтуха, повреждение клеток печени
- спутанность сознания

Очень редко

- фоточувствительность

Частота неизвестна

- угнетение функции костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия
- церебральная ишемия, включая ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки, нарушение психомоторных навыков, ощущение жжения, паросмия
- афтозный стоматит
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, усиление псориаза, пемфигоид, лихеноидная экзантема или энантема, алопеция
- снижение уровня сывороточного натрия
- синдром Рейно
- анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител
- острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях – с летальным исходом)
- гинекомастия
- нарушения внимания
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ)

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу, к любому из вспомогательных веществ или любым другим ингибиторам АПФ
- ангионевротический отёк в анамнезе (наследственный, идиопатический или же вследствие приема ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина-II (АРА II))
- экстракорпоральные процедуры, в ходе проведения которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями
- значительный билатеральный стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки
- во II и III триместре беременности и период лактации
- рамиприл не должен применяться у пациентов с гипотензией или с нестабильной гемодинамикой
- одновременный прием Тритаце® с препаратами алискирена противопоказан пациентам с сахарным диабетом и почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1.73м²).

Лекарственные взаимодействия

Клинические исследования показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинации ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена приводит к учащению побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата действующего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Противопоказанные комбинации

Экстракорпоральные процедуры, в ходе которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями, такие, как диализ или гемофильтрация при помощи некоторых мембран интенсивного потока (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез липопротеидов низкой плотности сульфатом декстрана вследствие повышенного риска тяжелых анафилактических реакций. Если такое лечение необходимо, то следует рассмотреть использование других мембран для диализа или иного класса антигипертензивных средств.

Лекарственные средства, содержащие алискирен: комбинация рамиприла с лекарственными средствами, содержащими алискирен противопоказана пациентам с сахарным диабетом или с умеренными нарушениями функции почек и не рекомендуется принимать этим пациентам (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Комбинации, требующие особой осторожности

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и прочие активные вещества, повышающие уровень сывороточного калия (включая антагонисты ангиотензина-II, триметоприм, такролим, циклоспорин): могут вызвать гиперкалиемию. Уровень сывороточного калия должен постоянно контролироваться.

Антигипертензивные средства (например, диуретики) и прочие активные вещества, снижающие артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, обильный прием алкоголя, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): возможно увеличение риска гипотензии.

Вазопрессорные симпатомиметики и прочие активные вещества (например, изопроterenол, добутамин, дофамин, эpineфрин), способные ослаблять антигипертензивный эффект Тритаце®: рекомендуется регулярный мониторинг артериального давления.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и прочие вещества, которые могут изменять картину крови: повышенная вероятность гематологических реакций (см. «Особые указания»).

Соли лития: поскольку ингибиторы АПФ способны снижать экскрецию лития, возможно повышение токсического эффекта лития. Требуется регулярный мониторинг сывороточного уровня лития.

Антидиабетические средства, включая инсулин: возможна гипогликемия. Рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота: ожидается снижение антигипертензивного эффекта Тритаце®. Более того, одновременное лечение ингибиторами АПФ и НПВП может повышать риск дисфункции почек и повышение уровня сывороточного калия.

Особые указания

Особая группа пациентов

✓ *Пациенты с высоким риском гипотензии*

- Пациенты с очень повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеют риск особенно резкого падения артериального давления и снижения почечной функции вследствие ингибирования АПФ, особенно в случаях использования ингибиторов АПФ или совместно применяющегося диуретика впервые или же при первом повышении дозировки.

Значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, требующая медицинского наблюдения с контролем уровня артериального давления должна быть ожидаемой у следующих пациентов:

- пациенты с тяжелой гипертензией
- пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью
- пациенты с гемодинамически значимой обструкцией входа/выхода левого желудочка (т.е. стеноз аортального или митрального клапана)
- пациенты с односторонним стенозом почечной артерии одной функционирующей почки
- пациенты, у которых имеется или может развиваться потеря жидкости или солей (пациенты на диуретиках)
- пациенты с циррозом печени и/или асцитом

- пациенты, подвергающиеся обширному оперативному вмешательству или же в ходе в ходе анестезии получающие препараты с гипотензивным эффектом.

До начала лечения рекомендуется коррекция дегидратации, гиповолемии или потери солей (у пациентов с сердечной недостаточностью, однако же, такие лечебные мероприятия должны быть взвешены против риска объемной перегрузки кровотока).

- *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Комбинация ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения почечной функции (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС с использованием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада абсолютно необходима, лечение должно проходить под наблюдением специалиста и регулярным контролем функции почек, электролитов и артериального давления. Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II не рекомендуется у пациентов с диабетической нефропатией. Использование рамиприла в сочетании с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СФК <60 мл/мин/1.73м²) (см. раздел «Противопоказания»).

- *Транзиторная или постоянная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда*

- пациенты с риском миокардиальной или церебральной ишемии в случае острой гипотензии.

В начале лечения пациенты должны находиться под врачебным контролем.

Хирургия

Рекомендуется отмена ингибиторов АПФ за день до хирургического вмешательства при наличии такой возможности.

Мониторинг функции почек

Функция почек должна наблюдаться до начала и в ходе лечения с адекватной коррекцией дозировок, особенно в первые недели лечения. Пациенты с нарушением функции почек требуют отдельного наблюдения. Существует риск нарушения почечной функции, в частности – у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки.

Ангионевротический отек

Ангионевротический отек (отек Квинке) сообщался у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл. При возникновении ангионевротического отека Тритаце® следует отменить.

Немедленно следует начать экстренное лечение. Пациент должен находиться под наблюдением по меньшей мере в течение 12-24 часов и может быть выписан только после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших иАПФ, в т.ч. Тритаце®, наблюдалась случаи ангионевротического отека тонкого кишечника. Данных пациентов беспокоили абдоминальные боли (при наличии или отсутствии тошноты и рвоты).

Анафилактические реакции при десенсибилизации

Вероятность и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций к ядам насекомых и прочим аллергенам повышается при ингибировании АПФ. Временная отмена Тритаце® должна рассматриваться до десенсибилизации.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия наблюдалась у некоторых пациентов, получавших иАПФ, такие, как Тритаце®. Пациенты с риском гиперкалиемии включают в себя: пациентов с почечной недостаточностью старше 70 лет, пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом или пациентов, применяющих соли калия, калийсберегающие диуретики и прочие активные вещества, повышающие уровень сывороточного калия, или же пациенты с обезвоживанием, сердечной декомпенсацией или метаболическим ацидозом. Если одновременное применение вышеуказанных веществ показано, то требуется регулярный мониторинг уровня сывороточного калия.

Гипонатриемия

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ) и последующей гипонатриемией наблюдается у некоторых пациентов, получавших рамиприл. Рекомендуется регулярно контролировать уровень сывороточного натрия у пожилых людей, а также у других пациентов, подверженных риску развития гипонатриемии.

Нейтропения/агранулоцитоз, как и тромбоцитопения, и анемия, наблюдались редко; также сообщалось о случаях подавления деятельности костного мозга. Мониторинг лейкоцитов рекомендован для обнаружения возможной лейкопении. В начальной фазе лечения рекомендован более частый мониторинг у пациентов с нарушенной функцией почек, у пациентов с сопутствующими заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия) и у всех пациентов, получающих также лечение другими препаратами, которые могут вызывать изменения картины крови.

Этнические различия

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у пациентов европеиодной расы.

Как и другие иАПФ, рамиприл может быть менее эффективен в понижении артериального давления у пациентов негроидной расы, возможно из-за превалирования у таких пациентов гипертензии с низкими уровнями ренина.

Кашель

В ходе лечения иАПФ сообщались случаи кашля. Кашель непродуктивный, постоянный и прекращается после прерывания лечения. Кашель, вызываемый ингибиторами АПФ, должен рассматриваться в дифференциальной диагностике кашля.

Беременность

Тритаце® не рекомендуется к применению в первом триместре беременности и противопоказан во втором и третьем триместрах беременности.

Терапия с применением ингибиторов АПФ, таких, как рамиприл или АРА II, не должна начинаться во время беременности, кроме тех случаев, когда такая

терапия в длительном режиме считается необходимой, пациенты в ходе планирования беременности должны переводиться на альтернативные антигипертензивные средства с установленным профилем безопасности для применения во время беременности. С момента подтверждения беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прервать и при необходимости назначить альтернативные антигипертензивные средства.

Эпидемиологические свидетельства по риску тератогенности при использовании ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются исчерпывающими; однако невозможно исключить некоторого повышения риска. Лечение ингибиторами АПФ/АРА II во время второго и третьего триместров беременности вызывало случаи токсического эффекта на плод (дисфункции почек, маловодие, задержка окостенения костей черепа) и у новорожденных (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если же прием ингибиторов АПФ происходил во втором триместре беременности, рекомендуются ультразвуковые исследования почек и черепа. Новорожденные, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться на предмет гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

Поскольку нет адекватных данных по применению рамиприла во время кормления грудью, применение Тритаце[®], не рекомендуется в период лактации. Предпочтительно применение альтернативных препаратов с установленным профилем безопасности по применению во время кормления грудью, особенно в случае новорожденных или недоношенных детей.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Некоторые нежелательные эффекты препарата (гипотензия, головокружение) могут вызвать у пациента снижение концентрации внимания и снижение скорости реакции, тем самым приводя к риску в ситуациях, где данные способности важны (например, при управлении автомобилем или механизмами). Это следует учесть особенно в начале терапии или при смене препаратов. После приема первой дозы или последующего повышения дозировки не рекомендуется осуществлять управление механизмами в течение нескольких часов.

Передозировка

Симптомы: передозировки ингибиторов АПФ включают в себя обширную периферическую вазодилатацию (с выраженной гипотензией, шоком), брадикардию, электролитные нарушения и почечную недостаточность.

Лечение: пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача, симптоматическая и поддерживающая терапия. Меры помощи включают в себя в основном детоксикацию (промывание желудка, введение адсорбентов) и меры по восстановлению стабильной гемодинамики, такие, как введение альфа₁-адренергических агонистов или ангиотензина-II (ангиотензинамид).

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, слабо удаляется гемодиализом.

Формы выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячеюковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

По истечении срока годности препарат применять нельзя.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санофи-Авентис С.п.А., Италия

Адрес местонахождения:

Strada Statale, 17 km, 22, Stabilimento di Scoppito, Italy

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова, 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com