

НД РБ
3682 - 2018



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
(информация для специалистов)
препарата ТРИТАЦЕ® (TRITACE®)

Торговое название препарата: Тритаце®/Tritace®

Международное непатентованное название: рамиприл / ramipril

Лекарственная форма: таблетки.

Состав:

Одна таблетка Тритаце® 2,5

Активная субстанция: 2,5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (E464), крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая (E460), натрия стеарилфумарат, оксид железа желтый (E172).

Одна таблетка Тритаце® 5

Активная субстанция: 5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (E464), крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая (E460), натрия стеарилфумарат, оксид железа красный (E172).

Одна таблетка Тритаце® 10

Активная субстанция: 10 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (E464), крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая (E460), натрия стеарилфумарат

Описание

Тритаце® 2,5 - желтые продолговатые таблетки с делительной риской с обеих сторон и гравировкой 2,5/стилизованное изображение буквы h и NMR/2,5 с другой стороны.

Тритаце® 5 - розовые продолговатые таблетки с делительной риской с обеих сторон и гравировкой 5/стилизованное изображение буквы h и NMR/5 с другой стороны.

Тритаце® 10 - белые продолговатые таблетки с делительной риской, с одной стороны гравировка – НМО/НМО.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA05.

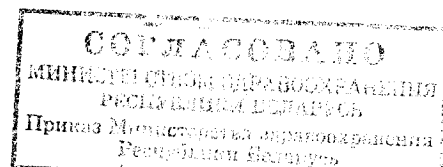
Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, является длительно действующим ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В плазме крови и тканях АПФ катализирует переход ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и расщепление активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и повышение активности брадикинина приводит к расширению сосудов и вносит свой вклад в кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла.

Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, в связи с этим рамиприл



вызывает снижение секреции альдостерона.

Общий ответ на монотерапию ингибиторами АПФ ниже у темнокожих пациентов с гипертензией (популяция с низким уровнем ренина), чем у белых пациентов.

Фармакодинамическое действие

Гипотензивное действие:

Прием рамиприла вызывает выраженное уменьшение сопротивления периферических артерий. Изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации, как правило, не наблюдается. Прием рамиприла вызывает у гипертензивных пациентов снижение артериального давления в положении "лежа" и "стоя" без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов заметный гипотензивный эффект наступает через 1 – 2 часа после приема внутрь однократной дозы. Максимальный эффект от однократной дозы достигается через 3 – 6 часов после приема внутрь. Гипотензивное действие однократной дозы обычно длится в течение 24 часов.

Максимальный гипотензивный эффект при непрерывном лечении рамиприлом, как правило, наступает через 3 – 4 недели. Было показано, что гипотензивный эффект при долгосрочной терапии сохраняется в течение 2 лет.

Резкое прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного обратного повышения артериального давления.

Сердечная недостаточность:

Было показано, что, как и в случае традиционной терапии диуретиками и опциональными сердечными гликозидами, рамиприл эффективен у пациентов с сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов по классификации NYHA. Препарат обладает благоприятными эффектами на гемодинамику (снижает давление наполнения левого и правого желудочков, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, повышает сердечный выброс и сердечный индекс), а также снижает нейроэндокринную активацию.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В плацебо контролируемом клиническом исследовании (НОРЕ) рамиприл назначали в качестве профилактического средства в дополнение к стандартной терапии 9200 больным с повышенным кардиоваскулярным риском в результате сосудистых нарушений (например, ухудшение течения ИБС, облитерирующих заболеваний периферических артерий или наличие инсульта в анамнезе) или сахарного диабета, по крайней мере, с 1 дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, гипертензия, повышение общего холестерина крови, снижение уровня ЛПВП, курение). В этом исследовании было показано, что рамиприл существенно снижает частоту инфарктов миокарда, инсультов и смертельных исходов в результате кардиоваскулярных заболеваний.

Исследование НОРЕ: Основные результаты

	Рамиприл	Плацебо	Относительный риск (95 % доверительный интервал)	p
	%	%		
Всего пациентов	n=4 645	N=4 652		
Первичные комбинированные ожидаемые клинические исходы	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Инфаркт миокарда	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Летальный исход от сердечно- сосудистого заболевания	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Инсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Вторичные ожидаемые клинические исходы				
Летальный исход от любой причины	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Потребность в реваскуляризации	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002

Госпитализация по причине нестабильной стенокардии	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	Не указано
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Осложнения, связанные с диабетом	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда

В исследование AIRE было включено более 2000 пациентов с преходящими/постоянными клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Лечение рамиприлом было начато через 3 – 10 дней после острого инфаркта миокарда. Исследование показало, что в период последующего наблюдений продолжительностью в среднем 15 месяцев смертность среди пациентов, получавших рамиприл, составила 16,9 %, а в группе пациентов, получавших плацебо, – 22,6 % (снижение относительного риска - 27 % (95 % ДИ [11 - 40 %])).

Нефропротекторные свойства

В исследовании MICRO-HOPE изучался эффект приема 10 мг рамиприла дополнительно к действующей схеме лечения в сравнении с плацебо у 3577 нормо- или гипертензивных пациентов 55 лет и старше (без верхнего ограничения по возрасту), большинство из которых страдало диабетом 2 типа (по меньшей мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний).

Первичный анализ показал, что выраженная нефропатия развилась у 117 (6,5 %) пациентов группы рамиприла и у 149 (8,4 %) пациентов группы плацебо, что соответствует снижению относительного риска, равному 24 %; 95 % ДИ [3 – 40], $p = 0,027$.

Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование в параллельных группах (исследование REIN) было направлено на оценку эффекта лечения рамиприлом на частоту возникновения пониженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в исследование было включено 352 нормо- или гипертензивных пациентов (в возрасте от 18 до 70 лет), страдающих умеренной (средняя экскреция белка с мочой > 1 и < 3 г / 24 ч) или тяжелой протеинурией (≥ 3 г / 24 ч), вызванной хронической недиабетической нефропатией (эти две подгруппы были стратифицированы в начале исследования).

Основной анализ пациентов с наиболее тяжелой протеинурией (исследование для этой подгруппы было завершено преждевременно ввиду пользы в группе рамиприла) показал, что среднее снижение СКФ в месяц было ниже в группе рамиприла, чем в группе плацебо: 0,54 (0,66) в сравнении с -0,88 (1,03) мл/мин/месяц, $p = 0,038$. Таким образом, разница между группами составила 0,34 [0,03 – 0,65] мл/мин/месяц и около 4 мл/мин/год. Вторичная комбинированная конечная точка исследования в виде удвоения исходного уровня концентрации сывороточного креатинина и/или терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) (потребность в гемодиализе или почечной трансплантации) была отмечена у 23,1 % пациентов в группе рамиприла, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 45,5 % ($p = 0,02$).

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте: максимальное содержание рамиприла в плазме крови достигается в течение часа и составляет не менее 56% принятой дозы, практически не зависит от одновременного приема пищи. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет 45%. После перорального приема максимальная плазменная концентрация рамиприлата достигается через 2 – 4 ч. Постоянная плазменная концентрация рамиприлата после ежедневного приема обычных доз рамиприла достигается приблизительно на четвертый день лечения.

Распределение

Связь с белками - около 73% для рамиприла и около 56% для рамиприлата.

Метаболизм

Рамиприл почти полностью превращается в рамиприлат, дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновую кислоту и глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Выведение

Выведение метаболитов осуществляется преимущественно почками.

Выведение рамиприлата осуществляется в несколько фаз. Ввиду активности рамиприлата, насыщаемого связывания с АПФ и слабой диссоциации с этим ферментом, конечная фаза выведения рамиприлата является длительной при очень низких его концентрациях в плазме.

При многократном приеме рамиприла один раз в день «эффективный» период полувыведения, важный с точки зрения дозирования, составлял 13 – 17 ч для дозировок 5 – 10 мг/мл, и более длительный – для меньших дозировок 1.25 – 2.5 мг/мл. Такое различие обусловлено прочным связыванием рамиприлата с АПФ.

В грудном молоке после единичного приема дозы препарата рамиприл и его метаболиты количественными методами не выявляются. Однако при многократном приеме эффект не известен.

Пациенты с нарушением функции почек (См. **Способ применения и дозы**)

При нарушении почечной функции выведение рамиприлата почками снижено, почечный клиренс рамиприлата снижается пропорционально клиренсу креатинина. Это ведёт к увеличению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у больных с интактными почками.

Пациенты с нарушением функции печени (См. **Способ применения и дозы**).

Снижение печёночной функции приводит к замедленному метаболизму рамиприла до рамиприлата и замедленному выведению рамиприлата, содержание рамиприла в плазме у таких пациентов повышено. Тем не менее максимальное содержание рамиприлата у пациентов со сниженной функцией печени не отличается от максимального содержания, наблюдаемого у пациентов с нормальной функцией печени.

Результаты доклинических исследований безопасности

У грызунов и собак не было выявлено острой токсичности при пероральном приеме рамиприла.

Исследования хронического перорального приема проводились на крысах, собаках и обезьянах. У всех трех видов были выявлены признаки сдвига концентраций электролитов плазмы и изменения гемограммы.

У собак и обезьян при приеме суточных доз в 250 мг/кг/сут. было выявлено выраженное увеличение юктагломерулярного аппарата, являвшееся следствием фармакодинамического действия рамиприла. Крысы, собаки и обезьяны без вредных последствий переносили суточные дозы в 2, 2.5, и 8 мг/кг/сут. соответственно.

Исследования репродуктивной токсичности на мышках, кроликах и обезьянах не выявили тератогенных свойств.

У самцов и самок крыс не было отмечено снижения фертильности.

Введение рамиприла самкам крыс период внутриутробного развития и лактации вызывал необратимое поражение почек (дилатация почечной лоханки) у потомства при суточных дозах 50 мг/кг массы тела и выше.

Обширные мутагенные исследования с использованием нескольких тестовых систем не выявили признаков того, что рамиприл обладает мутагенными либо генотоксическими свойствами.

Показания к применению

- **Лечение артериальной гипертензии:** для снижения артериального давления как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами
- **Предупреждение потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений** (см.

также **Способ применения и дозы**): снижение количества сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта и смерти) у **пациентов с:**

- Проявлениями атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний (наличие ишемической болезни сердца или инсульта в анамнезе, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей) или
- сахарным диабетом и с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска (см. **Фармакологические свойства**)
- **Вторичная профилактика у пациентов с острым инфарктом миокарда:** снижение риска смерти, начиная с острой стадии инфаркта миокарда, у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при назначении через 48 часов после начала заболевания
- **Лечение гломерулярных заболеваний почек:**
 - начальная стадия диабетической нефропатии, проявляющаяся наличием микроальбуминурии
 - выраженная диабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии у пациентов с хотя бы одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. **Фармакологические свойства**)
 - выраженная недиабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии ≥ 3 г/день (см. **Фармакологические свойства**)
- **Лечение симптомной сердечной недостаточности.**

Способ применения и дозы

Внутрь.

Рекомендуется принимать Тритаце каждый день в одно и то же время дня.

Тритаце принимают с обильным количеством жидкости и вне зависимости от приёма пищи. Приём пищи не оказывает существенного влияния на всасывание активного компонента рамиприла (см. **Фармакокинетика**). Таблетки должны проглатываться целиком (неразжеванными).

Взрослые

Пациенты, проходившие лечение диуретиками

Начало приема Тритаце может сопровождаться гипотензией; это более характерно для пациентов, проходящих лечение диуретиками.

Нехватка солей и жидкости в организме подлежит предварительной коррекции до начала лечения Тритаце, диуретики следует предварительно ограничить или отменить, не позднее, чем за 2 – 3 дня (см. **Особые указания и предосторожности применения**).

Лечение пациентов, которым не отменили прием диуретиков, следует начинать наименьшей разовой дозой 1.25 мг рамиприла. Необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Последующая дозировка Тритаце должна корректироваться в соответствии с целевым уровнем артериального давления.

Лечение артериальной гипертензии

Дозировка рассчитывается в зависимости от ожидаемого терапевтического эффекта и переносимости препарата больным в каждом конкретном случае (см. **Особые указания и предосторожности применения**).

Тритаце можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими классами антигипертензивных препаратов.

Начальная доза

Лечение Тритаце следует начинать постепенно с начальной рекомендуемой дозы 2.5 мг в день.

У пациентов с сильно активированной ренин-ангиотензин-альдостерон системой значительное снижение артериального давления может последовать после приема первоначальной дозы. Для таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 1.25 мг, а начало лечения необходимо проводить под медицинским наблюдением (см. **Особые указания и предосторожности применения**).

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы.

Дозу можно удваивать с интервалом 2 – 4 недели для достижения целевого уровня артериального давления.

Максимальная суточная доза – 10 мг.

Суточную дозу принимают один раз в день.

Предупреждение потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 2.5 мг Тритаце один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу постепенно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить дозу через 1 – 2 недели лечения, а через следующие 2 – 3 недели – увеличить поддерживающую дозу до 10 мг Тритаце ежедневно.

См. также назначение дозировок у пациентов, ранее проходивших лечение диуретиками.

Вторичная профилактика у пациентов с острым инфарктом миокарда с клиническими признаками сердечной недостаточности

Начальная доза

После 48 часов, следующих за инфарктом миокарда у клинически и гемодинамически стабильных пациентов, рекомендуемая начальная доза составляет 2.5 мг дважды в день в течение трех дней. Если начальная доза в 2.5 мг не переносится пациентом, необходимо назначить 1.25 мг дважды в день в течение 2 дней перед увеличением дозы до 2.5 мг и 5 мг дважды в день. Если доза не может быть увеличена до 2.5 мг дважды в день, лечение следует прекратить.

См. также назначение дозировок у пациентов, ранее проходивших лечение диуретиками.

Титрация и индивидуальная поддерживающая доза

Суточную дозу последовательно увеличивают, удваивая ее с интервалом в 1 – 3 дня до достижения поддерживающей дозы 5 мг дважды в день.

Поддерживающую суточную дозу рекомендуется делить на 2 приема

Максимальная суточная доза – 10 мг.

Если принято решение проводить терапию Тритаце у больного с тяжелой (IV степень по шкале NYHA) хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда, рекомендовано начинать с дозы – 1.25 мг 1 раз в день. Увеличивать дозу следует с особой осторожностью.

Лечение заболеваний почек

У пациентов с диабетом и микроальбуминурией

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 1.25 мг Тритаце один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 2.5 мг через 2 недели лечения, а затем до 5 мг по прошествии следующих 2 недель.

У пациентов с диабетом и как минимум одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 2.5 мг Тритаце один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 5 мг через 2 недели лечения, а затем до 10 мг по прошествии следующих 2-3 недель. Максимальная суточная доза – 10 мг.

У пациентов с недиабетической нефропатией с наличием макропротеинурии ≥ 3 г/день

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 1.25 мг Тритаце один раз в день

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуются удвоить суточную дозу до 2.5 мг через 2 недели лечения, а затем до 5 мг по прошествии следующих 2 недель

Лечение симптомной сердечной недостаточностиНачальная доза

Для пациентов, получающих терапию диуретиками, рекомендуемая начальная доза – 1.25 мг Тритаце один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Рекомендуется удваивать дозу Тритаце каждые две недели до максимальной суточной дозы 10 мг. Предпочтительно разделить суточную дозу на 2 приема.

Особые категории больныхЛечение больных с нарушением функции почек:

Суточная доза для пациентов с нарушением функции почек назначается с учетом клиренса креатинина (см. **Фармакокинетика**):

- если клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2.5 мг ежедневно), максимальная суточная доза – 10 мг;
- если клиренс креатинина находится в пределах 30 – 60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2.5 мг ежедневно), максимальная суточная доза – 5 мг;
- если клиренс креатинина находится в пределах 10 – 30 мл/мин, начальная доза составляет 1.25 мг ежедневно, и максимальная суточная доза – 5 мг;
- у пациентов с гипертензией, подвергающихся гемодиализу: рамиприл слабо диализируется; начальная доза составляет 1.25 мг ежедневно, и максимальная суточная доза – 5 мг; препарат необходимо принимать через несколько часов после осуществления гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени (см. **Фармакокинетика**)

Лечение таких пациентов должно осуществляться с особой осторожностью и только под медицинским наблюдением. Максимальная допустимая суточная доза в таких случаях – 2.5 мг Тритаце.

Пожилые пациенты

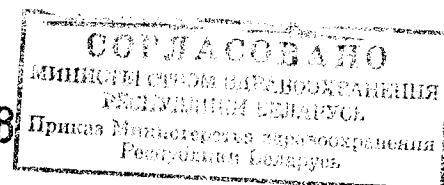
Начальные дозы должны быть ниже, их введение должно проходить более постепенно из-за повышенного риска возникновения нежелательных реакций, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Рекомендуемая начальная суточная доза – 1.25 мг Тритаце.

Детская популяция

Тритаце не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет, в виду недостаточного количества соответствующих данных по безопасности и эффективности препарата.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприлу и другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ
- Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственный, идиопатический или по причине приема ингибиторов АПФ или АРА II)
- Применение одновременно с сакубитрилом / валсартаном (см. **Особые указания и предосторожности применения и Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**).
- Экстракорпоральные методики лечения, в ходе которых имеет место контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**)
- Установленный стеноз почечной артерии (двухсторонний, в случае одной почки – односторонний);
- 2-ой и 3-ий триместры беременности
- Рамиприл не следует принимать пациентам с пониженным артериальным давлением или



гемодинамически нестабильным состоянием

- Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин)
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

Особые указания и предосторожности применения

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, АРА II, или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и АРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Использование Тритаце в комбинации с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией

Особые категории пациентов.

Беременность

Ингибиторы АПФ такие, как рамиприл, или антагонисты рецептора ангиотензина II (АРА II), не следует применять во время беременности. Если пациентка планирует беременность, прежде, чем продолжать терапию ингибиторами АПФ/ АРА II, необходимо подобрать другое лечение гипертензии с более надежным для беременности профилем безопасности. Если в ходе лечения ингибиторами АПФ/ АРА II обнаружится беременность, следует сразу же прекратить прием медикамента и начать терапию препаратами других классов (см. **Противопоказания и Побочные реакции**).

Пациенты с риском гипотензии

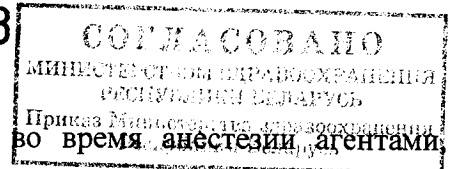
- Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы подвержены риску резкого падения артериального давления и ухудшения функции почек, в ходе ингибирования АПФ, особенно, в начале лечения или при первом увеличении дозы ингибиторов АПФ или совместно принимаемых диуретиков.

Возможные проявления повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы необходимо учитывать, осуществляя постоянное медицинское наблюдение, включающее мониторинг артериального давления, в случаях, например:

- пациентов с тяжелой гипертензией;
- пациентов с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- пациентов с клинически значимыми нарушениями гемодинамики (притока или оттока) в левом желудочке (например, стеноз аорты, митральный стеноз);
- пациентов с односторонним стенозом почечной артерии со второй функциональной почкой;
- пациентов с дефицитом электролитов и (или) жидкости (включая пациентов, ранее проходивших лечение диуретиками);

3682 - 2018



- пациентов с циррозом печени и/или асцитом;
- пациентов, подвергающихся большой операции или вызывающими гипотензию.

Перед началом лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию, гиповолемию или дефицит электролитов (у пациентов с сердечной недостаточностью, такие действия по корректровке должны быть оценены с учетом риска превышения объема).

- Преходящая или постоянная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда
- Пациенты с риском сердечной или церебральной ишемии из-за острой гипотензии

Начальные стадии лечения требуют специального медицинского наблюдения.

Пожилые пациенты

См. Способ применения и дозы

Хирургия

Рекомендуется прекратить лечение ингибиторами АПФ (в том числе рамиприлом), по возможности за день до операции.

Мониторинг почечной функции

Почечная функция подлежит контролю перед назначением Тритаце. Контроль функции почек рекомендуется, в частности, и в первые недели лечения, особенно у больных с почечной недостаточностью (См. **Способ применения и дозы**). Возможен риск нарушения почечной функции, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почки.

Ангионевротический отек

Сообщалось о случаях ангионевротического отека у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл (см. **Побочные реакции**). Риск развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка, который может сопровождаться нарушением функции дыхания) может повышаться у пациентов при сопутствующем лечении препаратами, которые могут вызывать ангионевротический отек, как, например, ингибиторы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) (например, темсиrolimus, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или ингибиторы неприлизина (НЕП) (такие как рацекадотрил).

Совместное применение рамиприла и сакубитрила / валсартана противопоказано в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел **Противопоказания и Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**).

Если во время лечения возникнет ангионевротический отек, приём Тритаце следует незамедлительно прекратить.

Необходимо сразу начать проведение экстренной терапии. Пациент должен находиться под наблюдением в течение не менее 12 – 24 часов и выписываться только после исчезновения всех симптомов.

Сообщалось о случае ангионевротического отека кишечника у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая Тритаце (см. **Побочные реакции**). У пациентов имели место абдоминальные боли (иногда сопровождавшиеся тошнотой и рвотой).

Анафилактические реакции во время сенсibilизации

Вероятность и серьезность анафилактических и анафилактоидных реакций к яду насекомых возрастает при приеме ингибиторов АПФ. Предполагается, что похожий эффект также может возникать при взаимодействии с другими аллергенами. До начала сенсibilизации следует рассмотреть возможность временного прекращения приема Тритаце.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия наблюдалась у некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая Тритаце. Пациенты с риском развития гиперкалиемии включают пациентов с почечной недостаточностью; в возрасте >70 лет; неконтролируемым сахарным диабетом; употребляющих соли калия, калийсберегающие

диуретики или другие вещества, повышающие содержание калия в плазме, а также такие условия как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Во время одновременного лечения этими препаратами необходим строгий мониторинг концентрации калия в сыворотке (См. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**).

Гипонатриемия.

У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции АДГ с последующим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать сывороточные уровни натрия у лиц пожилого возраста и у других пациентов, которые имеют риск развития гипонатриемии.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз также, как и тромбоцитопения и анемия, встречаются редко, также сообщалось об угнетении костного мозга. Рекомендуется проводить мониторинг количества лейкоцитов для предотвращения возможной лейкопении. Более детальный мониторинг рекомендуется проводить на начальных этапах лечения и у пациентов с нарушением почечной функции, с сопутствующим коллагенозом (красная волчанка или склеродермия), проходивших лечение другими препаратами, которые могут повлиять на картину крови (см. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия и Побочные реакции**).

Этнические различия

Риск возникновения ангионевротического шока при приеме ингибиторов АПФ более вероятен у темнокожих пациентов, чем у белых.

Общий отклик на монотерапию ингибиторами АПФ ниже у темнокожих (афро-карибы) пациентов с гипертензией (популяция с низким уровнем ренина), чем у белых пациентов.

Кашель

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Кашель непродуктивный, постоянный и проходит после прекращения терапии. При проведении дифференциального диагноза кашля у пациента должна приниматься во внимание возможность его связи с приемом ингибиторов АПФ.

Беременность и лактация

Не рекомендуется принимать Тритаце в первом триместре беременности (См. **Особые указания и предосторожности применения**) и противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (См. **Противопоказания**).

Заключительных эпидемиологических данных о риске тератогенности вследствие приема ингибиторов АПФ в период первого триместра беременности нет; однако нельзя исключать и небольшую вероятность риска. Если пациентка планирует беременность, лечение ингибиторами АПФ необходимо прекратить и заменить на другое лечение гипертензии с более безопасным для беременности профилем.

Терапия ингибиторами АПФ/ АРА II во втором и третьем триместрах беременности может вызывать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, тяжёлая гипоплазия костей черепа) и неонатальную интоксикацию (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Пациенткам, у которых были случаи приема ингибиторов АПФ со второго триместра беременности, рекомендуется проверить с помощью ультразвука функцию почек и череп. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны быть обследованы на гипотензию, олигурию и гипокалиемию (см. **Противопоказания и Особые указания и предосторожности применения**).

Поскольку достоверно неизвестно, проникает ли рамиприл в женское молоко и вызывает ли нежелательные эффекты у вскармливаемых грудным молоком детей, использование Тритаце во время кормления грудью противопоказано. Рекомендуется подобрать альтернативное лечение, профиль безопасности которого будет предпочтительнее в период кормления грудью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами

Некоторые нежелательные реакции (такие симптомы понижения кровяного давления, как тяжесть, головокружение) могут снижать реакцию и концентрацию внимания пациента, что может повлиять на его способность управлять автомобилем и механизмами.

Это наиболее вероятно в начале лечения, во время увеличения дозы, смены лекарственного препарата и при взаимодействии с алкоголем.

Не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами в течение нескольких часов после приема первой дозы или увеличения дозы.

Побочные реакции

При терапии рамиприлом могут проявляться такие нежелательные реакции, как постоянный сухой кашель и гипотензивные реакции. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек, гиперкалиемию, ухудшение функций почек и печени, панкреатит, некоторые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Частоту встречаемости нежелательных реакций определяют следующим образом: очень частые ($> 1/10$), частые ($> 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($> 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($> 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$) и частота неизвестна (не могут быть оценены по доступным данным). Внутри каждой группы определённого критерия частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания их тяжести.

Нарушение со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: эозинофилия.

Редко: снижение количества лейкоцитов (включая нейтропению и агранулоцитоз), снижение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение количества тромбоцитов.

Частота неизвестна: угнетение костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота неизвестна: анафилактические или анафилктоидные реакции (некоторые анафилактические и анафилктоидные реакции от яда насекомых усиливаются под действием АПФ ингибиторов), повышение уровня антинуклеарных антител.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Частота неизвестна: синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: повышение содержания калия.

Неасто: анорексия (потеря аппетита), снижение аппетита.

Частота неизвестна: снижение уровня натрия.

Нарушения психики:

Нечасто: депрессивное настроение, беспокойство, нервозность, возбужденное состояние, нарушение сна, включая сонливость (гиперсомния).

Редко: спутанность сознания.

Частота неизвестна: расстройство внимания.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: вестибулярное головокружение, парестезия, агевзия (потеря вкуса), дисгевзия (нарушение вкуса).

Редко: тремор, нарушение равновесия.

Частота неизвестна: церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных функций (нарушенная реакция), ощущение жжения, нарушения обоняния.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: зрительные нарушения, включая неясное зрение.

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Редко: нарушение слуха, шум в ушах.

Нарушение со стороны сердца:

Нечасто: ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, учащенное сердцебиение, периферические отеки.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: гипотензия, снижение ортостатического артериального давления, обморок.

Нечасто: гиперемия.

Редко: стеноз сосудов, недостаточная перфузия, васкулит.

Частота неизвестна: феномен Рейно

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: сухой, непродуктивный кашель, бронхит, синусит, диспноэ.

Нечасто: бронхоспазм, включая обострение астмы, заложенность носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: воспалительные реакции желудочно-кишечного тракта, нарушение пищеварения, желудочно-кишечный дискомфорт, диспепсия, диарея, тошнота, рвота.

Нечасто: панкреатит (были описаны редкие случаи летального исхода при приеме ингибиторов АПФ), повышение энзимов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боли желудочно-кишечного тракта, включая гастрит, непроходимость кишечника, сухость во рту.

Редко: глоссит.

Частота неизвестна: афтозный стоматит (воспалительные реакции ротовой полости).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение уровня энзимов печени и/или конъюгированного билирубина.

Редко: холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярное нарушение.

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (имели место единичные случаи фатального исхода)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: сыпь, в том числе макулопапулезная сыпь.

Нечасто: ангионевротический отек (в очень редких случаях обструкция верхних дыхательных путей может привести к летальному исходу), зуд, гипергидроз (усиленная потливость).

Редко: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Очень редко: светочувствительные реакции.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пузырчатка, ухудшение течения псориаза, псориазоформный дерматит, пемфигоидные и лихеноидные экзантемы или энантемы, алоpecia.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: мышечные спазмы (мышечные судороги), миалгия.

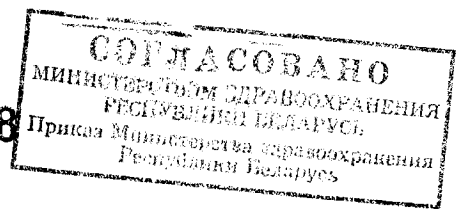
Нечасто: артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление существующей протеинурии, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в крови.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Нечасто: транзиторное снижение эрекции и полового влечения.



Частота неизвестна: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: боль в груди, усталость.

Нечасто: лихорадка (жар).

Редко: астения (слабость).

Дети

Безопасность рамиприла мониторировалась в рамках двух клинических испытаний, в которых участвовало 325 детей и подростков в возрасте от 2 до 16 лет. В то время как характер и тяжесть нежелательных реакций аналогичны таковым у взрослых пациентов, частота следующих нежелательных реакций выше у детской популяции:

- Тахикардия, заложенность носа и ринит: «часто» ($> 1/100$, $< 1/10$) у детей и «нечасто» ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) у взрослых.
- Конъюнктивит: «часто» ($> 1/100$, $< 1/10$) у детей и «редко» ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) у взрослых.
- Тремор и крапивница: «нечасто» ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) у детей и «редко» (т.е. от $1/10,000$ до $< 1/10,000$) у взрослых.

Тем не менее, общий профиль безопасности рамиприла у детей существенно не отличается от такового у взрослых.

Передозировка

Симптомы интоксикации

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать: повышенную периферическую вазодилатацию (сопровождающаяся гипотензией, шоком), брадикардию, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность.

Лечение

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, лечение должно определяться характером и сроком назначения препарата, а также типом и тяжестью симптомов. Помимо общих мер, направленных на выведение рамиприла из организма (например, промывание желудка, назначение адсорбентов) и мер по восстановлению гемодинамически стабильного состояния, может потребоваться применение альфа₁ адренергических агонистов или ангиотензина II. Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, почти не диализируется.

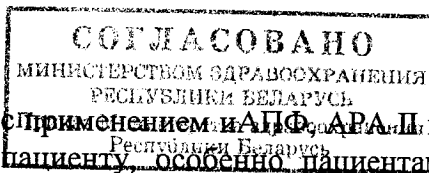
Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Совместное использование ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку повышает риск ангионевротического отека (см. **Противопоказания и Особые указания и предосторожности применения**). Лечение рамиприлом следует начинать не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана. Применение сакубитрила / валсартана следует начинать не раньше, чем через 36 часов после приёма последней дозы Тритаце.

Экстракорпоральное лечение, в ходе которого имеет место контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такое как диализ или гемофильтрация с помощью, высоко проточных мембран (например, полиакрилонитрил) и аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстрана сульфата не должны применяться во время лечения Тритаце, поскольку это может приводить к анафилактическим реакциям (см. **Противопоказания**). Если такое лечение необходимо, используют иные типы мембран для фильтрации и другие (не ингибиторы АПФ) классы антигипертензивных агентов.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы



На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² одновременное применение Алискирена с иАПФ или АРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и АРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

Использование Тритаце в комбинации с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендовано у других пациентов.

Нерекомендованные комбинации

- соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие вещества, повышающие концентрацию калия в плазме (например, АРА II, триметоприм, такролимус, циклоспорин, спиронолактон): более выраженное увеличение концентрации калия в сыворотке крови (гиперкалиемия), иногда тяжелая. Во время одновременного лечения этими препаратами необходим строгий мониторинг концентрации калия в сыворотке;

Предосторожности в использовании

- антигипертензивные средства (диуретики) и другие вещества, способные снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, употребление алкоголя, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, terazолин): усиление гипотензивного эффекта Тритаце. Потенциальный риск гипотензии должен быть исключен (см. **Способ применения и дозы**);
- вазопрессивные симпатомиметики и другие вещества (например, изопроterenол, добутамин, допамин, адреналин): возможно ослабление гипотензивного эффекта Тритаце (рекомендуется тщательный контроль артериального давления);
- аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммуносупрессанты, системные кортикостероиды и другие лекарственные препараты, влияющие на картину крови: возрастает вероятность гематологических реакций (См. **Особые указания и предосторожности применения**);
- соли лития: ингибиторы АПФ могут вызывать увеличение концентрации лития в сыворотке, в результате чего возрастает кардиотоксичность и нейротоксичность лития (требуется регулярный мониторинг уровня лития в сыворотке);
- антидиабетические средства, включая инсулин: возможно возникновение гипогликемических реакций. Рекомендуется проводить особо тщательный мониторинг уровня сахара в крови;
- вилдаглиптин: отмечено увеличение случаев отека Квинке у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и вилдаглиптин.
- нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие и ацетилсалициловая кислота: возможно ослабление гипотензивного эффекта Тритаце; возможно повышение риска нарушения функции почек и увеличения концентрации калия в сыворотке.
- ингибиторы mTOR или вилдаглиптин: риск развития ангионевротического отека может быть повышен у пациентов, принимающих сопутствующие лекарства, такие как вилдаглиптин или ингибиторы mTOR (такие как, темсиролимус, эверолимус, сиролимус).
- ингибиторы неприлизина (НЕП): сообщалось о повышении риска развития ангионевротического отека при сопутствующем применении ингибиторов АПФ и ингибиторов НЕП (таких как рацекадотрил) (см. раздел **Особые указания и предосторожности применения**).
- сакубитрил/валсартан: сопутствующее применение ингибиторов АПФ и

МД РБ
3682 - 2018



сакубитрила/валсартана противопоказано ввиду ангионевротического отека.

- десенсибилизирующая терапия: вероятность и серьезность анафилактических и анафилактоидных реакций к яду насекомых возрастает при приеме ингибиторов АПФ. Предполагается, что похожий эффект также может возникать при взаимодействии с другими аллергенами.

Формы выпуска

Таблетки по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в блистерах: по 14 таблеток в блистере, состоящем из ПВХ/алюминиевой фольги. 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б. Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Произведено

Sanofi S.p.A., Italy for Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany
(Санофи С.п.А., Италия для Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия)

Адрес:

Strada Statale N 17, km 22
67019 Scorpito, Italy (Италия)

Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять:

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика
в Республике Беларусь (Беларусь): 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 40, тел. (375 17) 203 33 11, Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан): 100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д, тел.: (998 78) 147 03 44/45, факс.: (998 78) 147 03 47, Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com

в Республике Грузия (Грузия и Армения): 0103 Тбилиси, ул. Метехи, 22, тел.: (995 59) 533 13 36

в Республике Казахстан (Кыргызстан): A15T6K6, г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 187 «Б», Бизнес центр «STAR» 3й эт., тел.: +7(727) 2445096/97, факс.: +7(727) 2582596;

по вопросам к качеству препарата e-mail: quality.info@sanofi.com;

по вопросам фармаконадзора e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com