

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рамиприл, 2,5 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит: *действующего вещества* – рамиприла – 2,5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: понсо 4R.

Список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки круглые, плоскоцилиндрические с фаской и риской, розового цвета с темно-розовыми вкраплениями, допускается мраморность.

Таблетку можно разделить на равные половины.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение артериальной гипертензии: для снижения артериального давления как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений: снижение количества сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта и смерти) у пациентов с:

- выраженными атеротромботическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (наличие ишемической болезни сердца или инсульта в анамнезе, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей);
- сахарным диабетом и с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Вторичная профилактика у пациентов с острым инфарктом миокарда: снижение риска смерти, начиная с острой фазы 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 с наличием микроальбуминурии;
- явная диабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии у пациентов с хотя бы одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний;

- явная недиабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии ≥ 3 г/день.

Лечение хронической сердечной недостаточности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Рекомендуемые суточные дозы

Взрослые

Пациенты, проходящие лечение диуретиками

Начало приема ЛП Рамиприл может сопровождаться гипотензией; это более характерно для пациентов, проходящих лечение диуретиками. Нехватка солей и жидкости в организме подлежит предварительной коррекции до начала лечения ЛП Рамиприл, диуретики следует предварительно ограничить или отменить, не позднее, чем за 2–3 дня (см. раздел «Меры предосторожности»). Лечение пациентов, которым не отменили прием диуретиков, следует начинать с наименьшей разовой дозы 1,25 мг рамиприла. Необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Последующая дозировка ЛП Рамиприл должна корректироваться в соответствии с целевым уровнем артериального давления.

Лечение артериальной гипертензии

Дозировка рассчитывается в зависимости от ожидаемого терапевтического эффекта и переносимости активного вещества пациентом в каждом конкретном случае (см. раздел «Меры предосторожности»).

ЛП Рамиприл можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими классами лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии.

Лечение ЛП Рамиприл необходимо начинать с первоначальной дозы в 2,5 мг ежедневно.

У пациентов с сильно активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой 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. раздел «Меры предосторожности»).

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 сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Рекомендуемая начальная доза – 2,5 мг ЛП Рамиприл один раз в сутки.

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

Рекомендуемая начальная доза – 1,25 мг ЛП Рамиприл один раз в день.

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.

Лечение хронической сердечной недостаточности

Для пациентов, получающих терапию диуретиками, рекомендуемая начальная доза – 1,25 мг ЛП Рамиприл один раз в сутки.

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

Особые категории пациентов

Лечение пациентов с нарушением функции почек

Суточная доза для пациентов с нарушением функции почек назначается с учетом клиренса креатинина:

- 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; лекарственный препарат необходимо принимать через несколько часов после осуществления гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение таких пациентов должно осуществляться с особой осторожностью и только под медицинским наблюдением. Максимальная допустимая суточная доза в таких случаях – 2,5 мг ЛП Рамиприл.

Пожилые пациенты

Начальные дозы должны быть ниже, их введение должно проходить более постепенно из-за повышенного риска возникновения побочных реак-

ций, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Рекомендуемая начальная суточная доза – 1,25 мг ЛП Рамиприл.

Дети

ЛП Рамиприл не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет ввиду недостаточного количества соответствующих данных по его безопасности и эффективности.

Способ применения

Принимать внутрь. Рекомендуется принимать ЛП Рамиприл каждый день в одно и то же время дня.

ЛП Рамиприл принимают с обильным количеством жидкости и вне зависимости от приема пищи. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание активного компонента рамиприла.

Таблетки можно разделить на две равные по дозировке половины.

Таблетка либо ½ таблетки должны проглатываться целиком (неразжеванными).

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу рамиприлу и другим компонентам лекарственного препарата или другим ингибиторам АПФ;

- пациенты, у которых согласно анамнестическим данным ранее наблюдался ангионевротический отек (наследственный, идиопатический или по причине приема ингибиторов АПФ);

- экстракорпоральные методики лечения, в ходе которых имеет место контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия»);

- установленный стеноз почечной артерии (двухсторонний, в случае одной почки – односторонний);

- беременность и кормление грудью (см. разделы «Меры предосторожности», «Беременность и кормление грудью»);

- в комбинации с препаратами, содержащими Алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²);

- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;

- одновременный прием с комбинацией сакубитрил/валсартан. Не следует начинать прием препарата Рамиприл ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана;

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

ЛП Рамиприл не должен назначаться пациентам с пониженным артериальным давлением или гемодинамически нестабильным состоянием.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые категории пациентов

Беременность

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

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);
- пациентов с циррозом печени и/или асцитом;

- пациентов, подвергающихся большой операции или во время анестезии агентами, вызывающими гипотензию.

Перед началом лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию, гиповолемию или дефицит электролитов (у пациентов с сердечной недостаточностью такие действия по корректировке 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.

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 или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией. В отдельных случаях, когда совместное применение иАПФ и АРА 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.

Пожилые пациенты

См. раздел «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 ЛП Рамиприл. Контроль функции почек рекомендуется, в частности, и в первые недели лечения, особенно у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел

«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 ЛП Рамиприл (см. раздел «Побочное действие»).

Если во время лечения возникнет ангионевротический отек, прием ЛП Рамиприл 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 ЛП Рамиприл (см. раздел «Побочные реакции»). У пациентов имели место абдоминальные боли (иногда сопровождавшиеся тошнотой и рвотой).

Риск развития ангионевротического отека может быть повышен у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные препараты, такие, как вилдаглиптин или ингибиторы mTOR (мишени рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

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 десенсибилизации следует рассмотреть возможность временного прекращения приема ЛП Рамиприл.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия наблюдалась у некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая ЛП Рамиприл. 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; также такие условия как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Во время одновременного лечения этими лекарственными препаратами необходим строгий мониторинг концентрации калия в сыворотке (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»).

Гипонатриемия

У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ), приводивший к возникновению гипонатриемии. Рекомендуются проводить регулярный мониторинг содержания натрия в сыворотке крови у пожилых пациентов и других пациентов с повышенным риском гипонатриемии.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз также, как и тромбоцитопения и анемия, встречаются редко, также сообщалось об угнетении костного мозга. Рекомендуются 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 лекарственными препаратами, которые могут повлиять на картину крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия» и «Побочное действие»).

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации:

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 лекарственным препаратом Рамиприл, поскольку это может приводить к анафилактическим реакциям (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необхо-

димо, используют иные типы мембран для фильтрации и другие (не иАПФ) классы антигипертензивных агентов.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

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

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) одновременное применение Алискирена с иАПФ или АРА II противопоказано.

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

Использование лекарственного препарата Рамиприл 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, теразозин): усиление гипотензивного эффекта лекарственного препарата Рамиприл. Потенциальный риск гипотензии должен быть исключен (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»);

- вазопрессивные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, допамин, адреналин): возможно ослабление гипотензивного эффекта лекарственного препарата Рамиприл (рекомендуется тщательный контроль артериального давления);

- аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммуносупрессанты, системные кортикостероиды и другие лекарственные препараты, влияющие на картину крови: возрастает вероятность гематологических реакций (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»);

- 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 лекарственные препараты, 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 лекарственного препарата Рамиприл; возможно повышение риска нарушения функции почек и увеличение концентрации калия в сыворотке;
- ингибиторы mTOR или вилдаглиптин: риск развития ангионевротического отека может быть повышен у пациентов, принимающих сопутствующие лекарственные препараты, такие как вилдаглиптин или ингибиторы mTOR (такие, как темсиролимус, эверолимус, сиролимус);
- ингибиторы нейтральной эндопептидазы: потенциальное повышение риска развития ангионевротического отека было зарегистрировано при совместном применении ингибиторов АПФ с ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как рацекадотрил и сакубитрил/валсартан;
- 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность и кормление грудью

Не рекомендуется принимать ЛП Рамиприл в первом триместре беременности (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Данный лекарственный препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел «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 другой гипотензивный лекарственный препарат с более безопасным для беременности профилем. Терапия ингибиторами АПФ/АРА во втором и третьем триместрах беременности может вызывать

фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, тяжелая 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 плода. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны быть обследованы на гипотензию, олигурию и гипокалиемию (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные 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.

4.8. Нежелательные реакции

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

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

	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Эозинофилия	Уменьшение числа лейкоцитов (включая нейтропению и агранулоцитоз), уменьшение числа эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение числа тромбоцитов		Угнетение костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы					Анафилактические или анафилактические реакции (некоторые анафилактические и анафилактические реакции от яда насекомых усиливаются под действием АПФ ингибиторов), повышение уровня анти-нуклеарных антител

Наруше- ния мета- болизма и питания	Повы- шение содер- жания калия	Анорексия (потеря аппе- тита), сниже- ние аппетита			Сниже- ние уровня натрия
Наруше- ния пси- хики		Депрессивное настроение, беспокой- ство, нервоз- ность, воз- бужденное состояние, нарушение сна, включая сонливость (гиперсо- мния)	Психоз		Расстрой- ство внима- ния
Наруше- ния со стороны нервной системы	Голов- ная боль, голово- круже- ние	Головокру- жение, паре- стезия, аге- взия (потеря вкуса), дисге- взия (нару- шение вкуса)	Тремор, нарушение равновесия		Цере- бральная ишемия, включая ишеми- ческий инсульт и прехо- дящее ишеми- ческое наруше- ние моз- гового крово- обраще- ния, наруше- ние пси- хомо- торных функций (нару- шенная реак- ция), ощуще- ние жжения, наруше- ние обоня- ния
Наруше- ния со		Зрительные нарушения,	Конъюнк- тивит		

стороны органа зрения		включая не- ясное зрение			
Наруше- ния со стороны органа слуха и лабиринт- ные наруше- ния			Нарушение слуха, шум в ушах		
Наруше- ния со стороны сердца		Ишемия мио- карда, вклю- чая стенокар- дию или ин- фаркт мио- карда, тахи- кардия, арит- мия, учащен- ное сердце- биение, пе- рифериче- ские отеки			
Наруше- ния со стороны сосудов	Чрез- мерное сниже- ние ар- териаль- ного давле- ния, ор- тостати- ческая гипотен- зия, об- морок	Покраснение кожи лица («приливы»)	Возникно- вание или усиление нарушений перифери- ческого кровообра- щения на фоне стено- зирующих поражений сосудов, васкулит		Синдром Рейно
Наруше- ния со стороны органов дыхания, грудной клетки и средосте- ния	Сухой, непро- дуктив- ный ка- шель, бронхит, синусит, диспноэ	Бронхоспазм, включая обострение астмы, насморк			
Наруше- ния со стороны желудоч- но- кишечно-	Воспа- литель- ные ре- акции желу- дочно-	Панкреатит с летальным исходом (бы- ли описаны редкие слу- чай летально-	Глоссит		Афтоз- ный стоматит (воспа- литель- ные ре-

го тракта	кишечного тракта, нарушения пищеварения, желудочно-кишечный дискомфорт, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	го исхода при приеме ингибиторов АПФ), повышение уровня энзимов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкой кишки, боли желудочно-кишечного тракта, включая гастрит, непроходимость кишечника, сухость во рту			ротовой полости)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение уровня энзимов печени и/или билирубина	Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярное нарушение		Нарушение функции печени, холестатической или цитолитического гепатит (имел место единичный случай фатального исхода)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Высыпания	Ангионевротический отек с летальным исходом (возможно редко, в случае обструкции верхних дыхательных путей), зуд, гипергидроз (усиленная потливость)	Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис	Светочувствительные реакции	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная

					эритема, пурпура, зуд, ухудшение течения псориаза, псориазоформный дерматит, пемфигоидные и лихеноидные экзантемы или энантемы, алопеция
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные спазмы (мышечные судороги), миалгия	Артралгия			
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление существующей протеинурии, повышение уровня мочевины в крови			
Нарушения репродуктивной системы и молочной железы		Снижение эрекции и полового влечения			Гинекомастия
Общие	Боль в	Лихорадка	Астения		

расстрой- ства и наруше- ния в ме- сте введе- ния	груди, уста- лость	(жар)	(слабость)		
--	--------------------------	-------	------------	--	--

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного препарата по адресу:

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

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

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, лечение должно определяться характером и сроком назначения лекарственного 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 альфа-1-адренергических агонистов или ангиотензина II. Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, почти не диализируется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Код АТХ: C09AA05.

Механизм действия

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, является длительно действующим ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В плазме крови и тканях АПФ катализирует переход ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и расщепление активного вазодилататора 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.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Два больших рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучали использование комбинации ингибитора АПФ и антагонистов рецептора ангиотензина II (АРА). ONTARGET было исследованием, проводимым у пациентов с историей сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний, или сахарного диабета 2 типа, сопровождающегося доказанным повреждением органов-мишеней. VA NEPHRON-D было исследованием у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не показали значительного благоприятного воздействия на состояния почек и/или сердечно-сосудистые состояния и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, поражения почек, гипотонии в сравнении с монотерапией. Учитывая подобные фармакодинамические свойства, эти результаты также относятся к другим ингибиторам АПФ и АРА. Поэтому противопоказано совместное применение ингибиторов АПФ и АРА у пациентов с диабетической нефропатией; ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было исследованием, разработанным для проверки пользы добавления Алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или АРА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями или их сочетанием. Исследование было приостановлено из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Смерт-

ность от сердечно-сосудистых осложнений была численно более частой в группе Алискирен, чем в группе плацебо, побочные реакции разной степени тяжести (гиперкалиемии, поражения почек, гипотонии) более часто наблюдались в группе Алискирен, чем в группе плацебо.

Фармакодинамическое действие

Гипотензивное действие

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

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

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. Рамиприл обладает благоприятными эффектами на гемодинамику (снижает давление наполнения левого и правого желудочков, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, повышает сердечный индекс), а также снижает нейроэндокринную активацию.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 рамиприлата 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, насыщенного 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 дозировки 5–10 мг/мл, и более длительный – для меньших доз 1,25–2,5 мг/мл. Такое различие обусловлено прочным связыванием рамиприлата с АПФ.

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

Пациенты с нарушениями функций почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Снижение печеночной 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая;
Крахмал кукурузный частично прежелатинизированный;
Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза, тип 2910);
Натрия стеарилфумарат;
Понсо 4R E124.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»

222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64

Тел/факс +375 (177) 73-56-12, 74-42-80.

Эл. почта: market@borimed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Все претензии потребителей направлять держателю регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Рамиприл доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <https://ees.eaeunion.org>.