МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000967-191016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ВАЗОЛОНГ®

Регистрационный номер:

Торговое (патентованное) наименование: Вазолонг®

Международное непатентованное наименование (МНН): рамиприл

Лекарственная форма: капсулы

Состав
Каждая капсула содержит:
Капсулы по 2,5 мг:
Активное вещество: рамиприл 2,5 мг;
Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 147,313 мг.
Состав капсулы (корпус): желатин – 98,017%, титана диоксид – 1,9830%;
Состав капсулы (крышечка): желатин - 97,8973%, титана диоксид - 1,9500%, краситель бриллиантовый голубой – 0,0027%, краситель флоксин В – 0,1500%;
Капсулы по 5,0 мг:
Активное вещество: рамиприл 5,0 мг;
Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 144,627 мг.
Состав капсулы (корпус): желатин – 97,8882%, титана диоксид – 2,1118%;
Состав капсулы (крышечка): желатин - 96,5072%, титана диоксид - 3,2175%, краситель бриллиантовый голубой – 0,0053%, краситель хинолиновый желтый – 0,0900%, краситель пунцовый [Понсо 4R] – 0,1800%;
Капсулы по 10,0 мг:
Активное вещество: рамиприл 10,0 мг;
Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 139,25 мг.
Состав капсулы (корпус): желатин – 99,2608%, титана диоксид – 0,4388%, краситель пунцовый [Понсо 4R] – 0,0137%, краситель бриллиантовый голубой – 0,0090%, краситель хинолиновый желтый – 0,0077%, метилпарагидроксибензоат – 0,1200%, пропилпарагидроксибензоат – 0,0300%, натрия лаурилсульфат – 0,0120%.
Состав капсулы (крышечка): желатин – 96,8728%, титана диоксид – 2,9250%, краситель бриллиантовый голубой – 0,0600%, краситель хинолиновый желтый – 0,0510%, краситель пунцовый [Понсо 4R] – 0,0912%.
Состав черных чернил: этанол – 29-33%, изопропанол – 9-12%, бутанол – 4-7%, шеллак – 24-28%, краситель железа оксид черный – 24-28%, аммиак водный – 1-3%, пропиленгликоль – 0,5-2%.
Состав белых чернил: шеллак – 20-25%, этанол – 30-34%, изопропанол – 3-6%, бутанол – 3-6%, пропиленгликоль – 0,5-2%, титана диоксид – 30-34%, полисорбат 80 – 0-1%.

Описание
Капсулы 2,5 мг: Капсулы размера «4»: крышечка розового цвета, корпус белого цвета, с надписью MICRO/MICRO черного цвета, содержащие порошок белого цвета.
Капсулы 5,0 мг: Капсулы размера «4»: крышечка светло-коричневого цвета, корпус белого цвета, с надписью MICRO/MICRO черного цвета, содержащие порошок белого цвета.

Капсулы 10,0 мг: Капсулы размера «4»: крышечка темно-синего цвета, корпус серого цвета, с надписью MICRO/MICRO черного цвета на корпусе и белого цвета на крышечке, содержащие порошок белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента ингибитор

Код АТХ: C09AA05

Фармакологические свойства
Фармакодинамика

Образующийся под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла - рамиприлат - является длительно действующим ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (синонимы АПФ: кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза I), представляющим собой пептидилдипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления (АД). 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 в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания калия в сыворотке крови.

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.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных явлений (в частности «сухого» кашля) также связано с повышением активности брадикинина.

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении «лежа» и «стоя», без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Рамиприл значительно снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает развиваться через 1-2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3-9 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3-4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома «отмены»).

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

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии

почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие или сосудистых поражений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего холестерина, снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, курение, добавление рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки) применение рамиприла, начатое с 3 по 10 день острого инфаркта миокарда, снижало смертность (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 23%), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26%).

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

Фармакокинетика

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50-60%). Одновременный прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на степень всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации

(главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит – рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты. Все образуемые метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют.

Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2,5-5 мг - 15-28%; для рамиприлата - 45%.

После приема рамиприла внутрь максимальные плазменные концентрации рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2-4 ч, соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) рамиприлата, составляющим приблизительно 3 ч, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 ч, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2,5 мг и более, равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом применении препарата «эффективный» $T_{1/2}$ в зависимости от дозы составляет 13-17 ч.

Связь с белками плазмы крови приблизительно составляет для рамиприла 73%, а для рамиприлата - 56%.

После внутривенного введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и приблизительно 500 л, соответственно.

Выводится почками - 60%, через кишечник - 40% (преимущественно в виде метаболитов). При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина (КК), что приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

При нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат; при хронической сердечной недостаточности концентрация рамиприлата и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» повышается в 1,5-1,8 раза.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками).
- Диабетическая или недиабетическая нефропатия (доклинические и клинически выраженные стадии), в том числе с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией.
- Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:

  - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;

  - у пациентов с инсультом в анамнезе;

  - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий в анамнезе;

  - у пациентов с сахарным диабетом, с не менее, чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего холестерина, снижение плазменных концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности, курение).
- Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-ые сутки) после острого инфаркта миокарда (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ, или к любому из компонентов препарата.
- Ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе - риск быстрого развития ангионевротического отека.
- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки).

- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики.
- Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II у пациентов с диабетической нефропатией.
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 $м^2$) (опыт клинического применения недостаточен).
- Гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности) (см. разделы «Взаимодействия с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- Аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности) (см. раздел «Особые указания»).
- Гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел «Особые указания»).

Дополнительные противопоказания при применении препарата Вазолонг® в острой стадии инфаркта миокарда:

- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс IV по классификации NYHA).
- нестабильная стенокардия.
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца.
- «легочное» сердце.

С осторожностью:

- Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется повышенный риск резкого снижения артериального давления, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией) (см. раздел «Особые указания»).

- Состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий).
- Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
    - тяжелая артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
    - хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные препараты с антигипертензивным действием;
    - гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек) - у таких пациентов даже незначительное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови может быть проявлением одностороннего ухудшения функции почек;
    - предшествующий прием диуретиков;
    - нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения.
- Нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше «Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС»).
- Нарушения функции почек (КК более 20 мл/мин при поверхности тела 1,73 $м^2$) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении.
- Состояние после трансплантации почки.
- Системные заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии).
- Пожилой возраст (риск усиления антигипертензивного действия).
- Гиперкалиемия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Вазолонг® противопоказан к применению при беременности, так как может оказывать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких.

Поэтому перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность, то лечение ингибиторами АПФ должно быть прекращено.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом Вазолонг® следует, как можно скорее, прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Если лечение препаратом Вазолонг® необходимо в период лактации, то грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Капсулы необходимо проглатывать целиком, и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от времени приема пищи. Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом.

Лечение препаратом Вазолонг® обычно является длительным, а его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом.

Если не назначается иначе, то при нормальной функции почек и печени рекомендуются представленные ниже режимы дозирования.

При артериальной гипертензии

Обычно начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг препарата Вазолонг® в сутки. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы - 10 мг в сутки.

В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг в сутки при недостаточной гипотензивной эффективности суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных препаратов, в частности диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

При хронической сердечной недостаточности

Рекомендованная начальная доза: 1,25 мг 1 раз в сутки (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2,5 мг с риской других производителей). В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1-2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, она может даваться как однократно в сутки, так и делиться на 2 приема.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

При диабетической или недиабетической нефропатии

Рекомендованная начальная доза: 1,25 мг 1 раз в сутки (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2,5 мг с риской других производителей). Доза может быть увеличена только до 5 мг 1 раз в сутки. При данных состояниях дозы выше 5 мг один раз в сутки в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

Рекомендованная начальная доза 2,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 неделю терапии, а в течение следующих 3 недель лечения – увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

Дозы, превышающие 10 мг, в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Применение препарата у пациентов с КК менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно.

При сердечной недостаточности с клиническими проявлениями, развившейся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-ые сутки) после острого инфаркта миокарда

Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг в сутки, разделенная на две разовые дозы по 2,5 мг, которые принимаются одна – утром, а вторая – вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней давать по 1,25 мг (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2,5 мг с риской других производителей) 2 раза в сутки. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на две дозы, может приниматься однократно.

Максимально рекомендуемая доза составляет 10 мг.

В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении терапии препаратом Вазолонг®, рекомендуется, что лечение начиналось с наименьшей возможной дозы – 1 ,25 мг (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2,5 мг с риской других производителей), и особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

Пациенты с нарушениями функции почек

При КК от 50 до 20 мл/мин. на 1,73 $м^2$ поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2,5 мг с риской других производителей). Максимальная суточная доза – 5 мг.

Пациенты с не полностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий)

Начальная доза снижается до 1,25 мг/сутки (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме – таблетки по 2,5 мг с риской других производителей).

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо по возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Вазолонг® или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2,5 мг с риской других производителей), принимаемой 1 раз в день, по утрам. После приёма первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) диуретиков, особенно «петлевых» диуретиков, пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 часов во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза уменьшается до 1,25 мг в сутки (в этом случае необходимо применять рамиприл в другой лекарственной форме - таблетки по 2,5 мг с риской других производителей).

Пациенты с нарушениями функции печени

Реакция АД на прием препарата Вазолонг® может как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и уменьшаться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза – 2,5 мг.

Побочное действие

Указанные ниже нежелательные эффекты даются в сооветствии со следующими градациями частоты их возникновения в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения:

очень часто: (≥10%);

часто: (≥1% - <10%);

нечасто: (≥0,1% - <1%);

редко: (0,01% - 0,1%);

очень редко: (<0,01%, включая отдельные сообщения);

частота неизвестна: по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, нарушения сердечного ритма (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния.

Нечасто: «приливы» крови к коже лица.

Редко: возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит.

Частота неизвестна: синдром Рейно.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Часто: головная боль, головокружение (ощущение «легкости» в голове).

Нечасто: вертиго, агевзия, дисгевзия.

Редко: тремор, нарушение равновесия.

Частота неизвестна: ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций (снижение реакции), парестезия, паросмия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения.

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха

Редко: нарушения слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны психики

Нечасто: подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость.

Редко: спутанность сознания.

Частота неизвестна: нарушение внимания.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Часто: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении «лежа»), бронхит, синусит, одышка.

Нечасто: бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Нарушения со стороны пищеварительного тракта

Часто: воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота.

Нечасто: панкреатит, в том числе и с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротический отек, боли в верхнем отделе живота, в том числе связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта.

Редко: глоссит

Частота неизвестна: афтозный стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови.

Редко: холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения.

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо.

Частота неизвестна: гинекомастия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия.

Редко: лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения.

Частота неизвестна: угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны кожных покровов

Часто: кожная сыпь, в частности макулезно-папулёзная.

Нечасто: ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, повышенное потоотделение.

Редко: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Очень редко: реакции фотосенсибилизации.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Часто: мышечные судороги, миалгия

Нечасто: артралгия

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частота неизвестна: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей

Часто: гиперкалиемия.

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Частота неизвестна: гипонатриемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител.

Общие нарушения

Часто: боли в груди, повышенная утомляемость.

Нечасто: повышение температуры тела.

Редко: астения.

Передозировка

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, водно-электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов. В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению объема циркулирующей крови и восстановлению водно-электролитного баланса может быть добавлено введение альфа$_1$-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо мониторировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

- *Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации; использование декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности*

  Риск развития тяжелых анафилактических реакций.

Если пациенту необходимо проведение этих процедур, то следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.

Одновременное применение препарата Вазолонг® и препаратов, содержащих алискирен

Одновременное применение препарата Вазолонг® и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Одновременное применение препарата Вазолонг® и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА II)

Одновременное применение препарата Вазолонг® и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью», «Особые указания»).

Нерекомендуемые комбинации

- *С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен), другими лекарственными средствами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин; триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав ко-тримоксазола (комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм))*

  Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови, иногда значительно выраженное (при одновременном применении требуется тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

- *С гипотензивными средствами (особенно диуретиками) и другими лекарственными препаратами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей анестезии, баклофеном, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином)*

  Потенцирование антигипертензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

- *Со снотворными, наркотическими и обезболивающими средствами*

  Возможно более выраженное снижение АД.

- *С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином, изопротеренолом, добутамином, допамином)*

  Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется тщательный контроль АД.

- *С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералокортикостероидами) и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели*

  Совместное применение увеличивает риск развития гематологических нарушений (см. раздел «Особые указания»).

- *С солями лития*

  Повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Поэтому следует контролировать содержание лития в сыворотке крови.

- *С гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины, бигуанидами), инсулином*

  В связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития гипогликемии.

  Рекомендуется особенно тщательный контроль концентрации глюкозы в крови в начале их одновременного применения с ингибиторами АПФ.

- *С вилдаглиптином, другими глиптинами и эстрамустином*

  Увеличение частоты развития ангионевротического отека.

- *С ингибиторами mTOR (mammalion Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом*

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

- *С нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин, ацетилсалициловая кислота (более 3 г/сутки))*

  Возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения содержания калия в сыворотке крови.

- *С гепарином*

  Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

- *С натрия хлоридом*

  Ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

- *С этанолом*

  Усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

- *С эстрогенами*

  Ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

- *Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых*

  Ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых.

Предполагается, что аналогичные реакции возможны и при применении других аллергенов.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Вазолонг® необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата Вазолонг® (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации в связи с увеличением объема циркулирующей крови).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно «петлевых»), необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8-ми часов для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Вазолонг® применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. раздел «С осторожностью»).

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Вазолонг® необходимо начинать ***только*** в условиях стационара.

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, так как они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекоменду-

ется контролировать показатели функции почек (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии, вследствие уменьшения объема циркулирующей крови и снижения содержания натрия в крови.

Во время лечения препаратом Вазолонг® не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного возникновения выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Одновременное применение препарата Вазолонг® с препаратами, содержащими алискирен, или с АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией. Одновременное применение препарата Вазолонг® с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременное применение АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отечности в области лица (губы, веки) или языка, либо нарушения глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата.

Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки, или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: подкожное введение 0,3-0,5 мг или внутривенно капельное введение 0,1 мг эпинефрина (адреналина) (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением глюкокортикостероидов (в/в, в/м, или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных средств (антагонистов H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C_1-эстеразы, можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента C_1-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 часов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них; в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека.

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (таких как пчёлы, осы), и одновременный приём ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчёлы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение

десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменён соответствующим лекарственным препаратом другой группы.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилнитриловых мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Вазолонг® и такого рода мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других типов мембран или прекращение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Вазолонг® может быть или усиленной или ослабленной. Кроме этого у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У таких новорожденных имеется риск развития олигурии и неврологичексих расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Вазолонг® (до 1 раза в месяц в первые 3-6 месяцев терапии)

Контроль функции почек (определение концентрации креатинина)

При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой и хронической сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, после трансплантации почки, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение концентрации креатинина может быть показателем снижения функции почек).

Контроль содержания электролитов

Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Особенно тщательный контроль содержания калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью.

Контроль гематологических показателей (гемоглобин, число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула)

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови, для выявления возможной лейкопении. Более регулярный контроль рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные препараты, способные изменять картину периферической крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Контроль числа лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у пациентов с

повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) требуется прекращение лечения ингибиторами АПФ.

При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

При появлении желтухи или значимого повышения активности «печёночных» трансаминаз лечение препаратом Вазолонг® следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Влияние на способность управления автотранспортом и занятия другими потенциально опасными видами деятельности.
В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно головокружение, особенно после начальной дозы ингибитора АПФ у больных, принимающих диуретические препараты).

Форма выпуска
Капсулы, по 2,5 мг, 5,0 мг, 10,0 мг.
По 10 капсул в Al/Al стрип. По 3, 5 или 10 стрипов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности
3 года.
Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
«Микро Лабс Лимитед»
Адрес производственной площадки: Сипкот 92, Хосур – 635 126, Индия
Претензии направляйте в Представительство компании в РФ по адресу:
119 571, г. Москва, Ленинский проспект, 148, офис 57/58
тел. / факс: (495) 937-27-70/71

или

«Производитель»
«Микро Лабс Лимитед»
Адрес производственной площадки: 63/3 и 4, Тхирувандар Коил,
Пудучерри - 605 102, Индия
Претензии направляйте в Представительство компании в РФ по адресу:
119 571, г. Москва, Ленинский проспект, 148, офис 57/58
тел. / факс: (495) 937-27-70/71

Представитель фирмы Гветадзе Н.Ш.