МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Корприл

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Корприл

Международное непатентованное название (МНН): рамиприл

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

Капсулы 2,5 мг

Активное вещество: рамиприл 2,5 мг.

Вспомогательные вещества: прожелатинизированный крахмал 62,5 мг.

Оболочка капсулы: крышечка капсулы – краситель солнечный закат желтый [Е 110] 0,032 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) [Е 124] 0,032 мг, титана диоксид 0,012 мг, желатин 15,67 мг, очищенная вода q.s.**

Корпус капсулы - титана диоксид 0,4759 мг, желатин 23,5240 мг, очищенная вода q.s.**

*Чернила для печати**

Капсулы 5 мг

Активное вещество: рамиприл 5 мг.

Вспомогательные вещества: прожелатинизированный крахмал 125,5 мг.

Оболочка капсулы: крышечка капсулы - краситель пунцовый (Понсо 4R) [Е 124] 0,0272 мг, краситель азорубин [Е 122] 0,1394 мг, краситель бриллиантовый голубой [Е 133] 0,0002 мг, титана диоксид 0,1754 мг, желатин 15,6573 мг, очищенная вода q.s.**

Корпус капсулы - титана диоксид 0,4759, желатин 23,5240, очищенная вода q.s.**

*Чернила для печати**

Капсулы 10 мг

Активное вещество: рамиприл 10 мг.

Вспомогательные вещества: прожелатинизированный крахмал 120 мг.

Оболочка капсулы: крышечка капсулы – краситель синий патентованный [Е 131] 0,0061 мг, титана диоксид 0,2880 мг, желатин 15,7059 мг, очищенная вода q.s.**

Корпус капсулы - титана диоксид 0,4759, желатин 23,5240, очищенная вода.**

*Чернила для печати**

Состав чернил для печати:* шеллак 24-27%, обезвоженный спирт 23-26%, изопропиловый спирт** 1-3%, бутиловый спирт** 1-3%, пропиленгликоль 3-7%, концентрированный раствор аммиака** 1-2%, краситель железа оксид черный [Е 172] 24-28%, калия гидроксид** 0,05-0,1%, очищенная вода** 15-18%.

**Удаляется в процессе производства.

Описание:

Капсулы 2,5 мг

Твердые желатиновые капсулы №4; корпус капсулы белого цвета с черной надписью «2,5», крышечка оранжевого цвета с черной надписью «R». Содержимое капсулы – белый или почти белый гранулированный порошок.

Капсулы 5 мг

Твердые желатиновые капсулы №4; корпус капсулы белого цвета с черной надписью «5», крышечка темно-бордового цвета с черной надписью «R». Содержимое капсулы - белый или почти белый гранулированный порошок.

Капсулы 10 мг

Твердые желатиновые капсулы №4; корпус капсулы белого цвета с черной надписью «10», крышечка голубого цвета с черной надписью «R». Содержимое капсулы - белый или почти белый гранулированный порошок.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: С09АА05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Образующийся под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла - рамиприлат - является длительно действующим ингибитором АПФ, представляющим собой пептидилдипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II и распад брадикинина. 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 (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению сывороточных концентраций ионов калия.

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 реакций (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 сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Гипотензивное действие начинает проявляться через 1-2 часа после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3-9 часов, и сохраняется в течение 24 часов. При курсовом приеме гипотензивный 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 концентраций общего холестерина (ОХ), снижение концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение) присоединение 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, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки), при приеме рамиприла, начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда, снижается риск показателя смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 27%), 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%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту 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.

Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15% (для дозы 2,5 мг) до 28% (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита - рамиприлата - после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45% (по сравнению с его биодоступностью после внутривенного введения в тех же дозах).

После приема рамиприла внутрь максимальные плазменные концентрации рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2-4 часа, соответственно. Снижение плазменной

концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения $T_{½}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с $T_{½}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{½}$ 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 назначении препарата «эффективный» $T_{½}$ в зависимости от дозы составляет 13-17 часов.

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.

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% - почками. После внутривенного введения рамиприла 50-60% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После внутривенного введения рамиприлата около 70% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при внутривенном введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50% и 30%, соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выводятся почками и через кишечник в течение первых 24 часов после приема.

Приблизительно 80-90% метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10-20% от общего количества, а содержание в моче неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2%.

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

При нарушениях функции почек с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к

замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5-1,8 кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC).

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

Показания к применению

- Эссенциальная гипертензия.
- 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 сердечно-сосудистой смертности 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 коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;
  - у пациентов с инсультом в анамнезе;
  - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий;
  - у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ХС-ЛПВП, курение).
- Сердечная недостаточность, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-го 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 (см. раздел Состав).

- Ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе - риск быстрого развития ангионевротического отека (см. раздел «Побочное действие»).
- 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.
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП).
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин. при поверхности тела 1,73 м²) (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 (опыт клинического применения недостаточен, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен).
- Возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен).
- 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 Корприл 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

- Состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий).
- Состояния, сопровождающиеся повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
  - выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
  - хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с гипотензивным действием;
  - гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих 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 м²) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении.
- Состояние после трансплантации почек.
- 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 гипотензивного действия).
- Гиперкалиемия.

Беременность и период кормления грудью

Корприл противопоказан 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 Корприл, 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 Корприл необходимо в период кормления грудью, то грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Внутрь. Капсулы необходимо проглатывать целиком (не разжевывать), и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (то есть, капсулы могут приниматься как до, так и во время или после еды). Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата больным.

Возможно применение препарата рамиприл в лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской (для получения начальной дозы 1,25 мг).

Лечение препаратом Корприл 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 далее режимы дозирования.

При эссенциальной 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 рамиприла 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 средств, в частности диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

При хронической сердечной недостаточности

Рекомендованная начальная доза: 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 таблетки с риской). В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента, доза может увеличиваться. Рекомендуется увеличивать дозу с интервалом 1-2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, она может приниматься 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 (1/2 таблетки с риской). Доза может увеличиваться до 5 мг один раз в сутки. При данных состояниях дозы более 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 лечения, 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, развившейся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-е 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. 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 даваться однократно.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг.

Применение препарата рамиприл у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При КК от 50 до 20 мл/мин на 1,73 м^2 начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (1/2 таблетки с риской). Максимально допустимая суточная доза – 5 мг.

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики на 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Корприл или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла (1/2 таблетки с риской), принимаемой один раз в день по утрам. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) «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 снижается до 1,25 мг/сутки (1/2 таблетки с риской).

Пациенты с нарушениями функции печени

Реакция АД на прием препарата Корприл может как увеличиваться (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 соответствии со следующими градациями частоты их возникновения:

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, аритмии (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (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, ощущение «легкости» в голове.

Нечасто: головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности).

Редко: тремор, нарушение равновесия.

Частота неизвестна: ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, парестезии (ощущение жжения), паросмия (нарушение восприятия запахов).

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 животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта.

Редко: глоссит.

Частота неизвестна: афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта).

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов 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 и слизистых оболочек

Часто: кожная сыпь, в частности макулезнопапулезная.

Нечасто: ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (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 обмена веществ, питания и лабораторных показателей

Часто: повышение калия в крови.

Нечасто: анорексия, снижение аппетита.

Неизвестная частота: снижение концентрации натрия в крови.

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Общие нарушения

Часто: боли в груди, чувство усталости.

Нечасто: повышение температуры тела.

Редко: астения (слабость).

Передозировка

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

Лечение: промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (при возможности в течение первых 30 минут). В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению объема циркулирующей крови и восстановлению электролитного баланса может быть добавлено введение альфарадренергических 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, полиакрилнитрильных мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации; использование декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности

Риск развития тяжелых анафилактических реакций.

Не рекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном)

Возможно более выраженное повышение содержания калия в сыворотке крови (при

одновременном применении требуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С гипотензивными средствами (особенно диуретиками) и другими препаратами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами)

Потенцирование гипотензивного 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)

Уменьшение гипотензивного действия рамиприла, требуется тщательный контроль АД.

С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными глюкокортикостероидами и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели

Совместное применение увеличивает риск развития лейкопении.

С солями лития

Повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития.

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

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин, ацетилсалициловая кислота)

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 гипотензивного 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 гипотензивного 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.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Корприл 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 Корприл (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 Корприл 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 Корприл следует начинать ***только*** в условиях стационара.

У пациентов 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 рекомендуется 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 концентрации натрия в крови.

Во время лечения препаратом Корприл 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.

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-эстераза можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину 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 (пчелы, осы), и одновременный прием 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, пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен

соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

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 применением определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилнитрильных мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Корприл и такого рода мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно применение других мембран или исключение 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 Корприл может быть или усиленной или ослабленной. Кроме этого у пациентов с циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность (см. также «Способ применения и дозы»).

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

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались 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 новорожденных имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ.

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

Контроль функции почек (определение сывороточных концентраций 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 сывороточного креатинина может быть

показателем снижения функции почек).

Контроль концентрации электролитов

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

Контроль гематологических показателей (гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула)

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови, для выявления возможной лейкопении. Более регулярный мониторинг 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 средства, способные изменять картину периферической крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Контроль количества 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.

Определение активности «печеночных» ферментов, концентрации билирубина в крови

При появлении желтухи или значимого повышения активности «печеночных» ферментов лечение препаратом Корприл следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Влияние на способность управления автомобилем и занятия другими потенциально опасными видами деятельности.

В период лечения препаратом Корприл необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, включая управление автомобилем, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. на фоне его приема возможно появление головокружения, снижения быстроты психомоторных реакций, внимания, особенно после приема первой дозы.

Формы выпуска

Капсулы 2,5 мг, 5 мг или 10 мг:

10 капсул в блистере из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида.

1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

10 капсул в блистере из алюминиевой фольги, ПВХ и аклара. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

14 капсул в стрипе из алюминиевой фольги, ламинированной полиэтиленом низкой плотности. 1 или 2 стрипа вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

10 капсул в стрипе из алюминиевой фольги ламинированной полиэтиленом низкой плотности. 1, 2 или 3 стрипа вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

10 капсул в стрипе из алюминиевой фольги, ламинированной серлином. 1 или 3 стрипа вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска: по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ранбакси Лабораториз Лимитед, Сахибзада Аджит Сингх Нагар (Мохали)-160055, (Пенджаб), Индия

Ranbaxy Laboratories Limited India, Sahibzada Ajit Singh Nagar (Mohali) - 160055, (Punjab), India

Производитель

Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индастриал Эреа, №3, А.В. Роуд, Девас - 455 001, Индия

Ranbaxy Laboratories Limited, Indusrial Area, No. 3, A.B. Road, Dewas - 455 001, India

Претензии потребителей направлять в представительство компании Ранбакси Лабораториз Лимитед по адресу: 129223, г. Москва, пр. Мира, ВВЦ, Деловой Центр «Технопарк», строение 537/4, офис 45-48. Тел.: (495) 234-56-11/13, факс: (495) 234-56-19

Руководитель отдела регистрации ЛС Каратыгина Е.К

Исполнитель
Специалист отдела регистрации ЛС А.В. Васильев