

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 2,5 мг, капсулы.

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 5 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рамиприл.

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 2,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2,5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 2,5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом белого и крышечкой желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при легком нажатии стеклянной палочкой.

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 желтого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при легком нажатии стеклянной палочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Рамиприл – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- 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 или 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 в анамнезе;
 - у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего холестерина (ОХ), снижение плазменных концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение);
- сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со вторых по девятые сутки) после острого инфаркта миокарда (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом.

Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения рамиприла в дозе 1,25 мг следует назначать препараты рамиприла других производителей в лекарственной форме «таблетки 1,25 мг» или «таблетки 2,5 мг» с риской.

Лечение препаратом 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.

Артериальная гипертензия

Начальная доза – 2,5 мг, однократно утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удастся нормализовать артериальное давление (АД), то доза может быть увеличена до 5 мг препарата 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 (возможен прием 2 капсул по 5 мг или 1 капсулы/таблетки рамиприла по 10 мг).

В качестве альтернативы увеличения дозы до 10 мг в сутки при недостаточном антигипертензивном эффекте суточной дозы 5 мг возможно добавление к терапии других гипотензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза – 1,25 мг в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме). В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию дозу можно увеличивать. Рекомендуется удваивать ее с интервалами в 1 – 2 недели. Дозы от 2,5 мг и более принимать однократно или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза – 10 мг (возможен прием 2 капсул по 5 мг или 1 капсулы/таблетки рамиприла по 10 мг).

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со вторых по девятые сутки) после острого инфаркта миокарда

Лечение может быть начато не ранее чем через 48 часов от момента инфаркта миокарда (предпочтительно со 2-х по 9-ые сутки заболевания) у клинически и гемодинамически стабильных пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Начальная доза – 5 мг в сутки, разделенная на 2 приема, по 2,5 мг утром и вечером. После приема первой дозы пациент должен находиться под врачебным наблюдением не менее двух часов, или же не менее одного часа после стабилизации АД. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней принимать по 1,25 мг 2 раза в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме). Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена до 2,5 мг 2 раза в сутки. Если не удастся увеличить дозу рамиприла до 2,5 мг 2 раза в сутки, то применение препарата необходимо прекратить. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1 – 3 дня, в зависимости от реакции пациента, до целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг (возможен прием 2 капсул по 5 мг или 1 капсулы/таблетки рамиприла по 10 мг). Предпочтительным является разделение суточной дозы на 2 приема.

В настоящее время опыт лечения пациентов с выраженной 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 лечения рамиприлом, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы – 1,25 мг 1 раз в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме). Особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

Диабетическая или недиабетическая нефропатия

Начальная доза – 1,25 мг 1 раз в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме).

Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз в сутки.

При данных состояниях дозы выше 5 мг 1 раз в сутки в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Снижение 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 одну 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, изучены недостаточно. Применение рамиприла у пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза – 1,25 мг в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме).

Пациенты с нарушением функции почек

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 50 до 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме). Максимальная суточная доза – 5 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Реакция АД на прием препарата 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.

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 в сутки (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме).

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2 – 3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения рамиприлом или, по крайней мере, уменьшить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла, принимаемой 1 раз в сутки, утром (возможно применение рамиприла в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг с риской других производителей в таблетированной лекарственной форме). После приема 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.

Дети

Рамиприл – ВЕРТЕКС не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 0 до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Рамиприл – ВЕРТЕКС у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Капсулы необходимо проглатывать целиком и запивать достаточным количеством воды (1/2 стакана), независимо от времени приема пищи (то есть капсулы могут приниматься как до, так и во время или после еды).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе – риск быстрого развития ангионевротического отека (см. раздел 4.8);
- 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 с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- одновременное применение с комбинированной терапией сакубитрил/валсартан (высокий риск развития ангионевротического отека) (см. разделы 4.4, 4.5);
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- первичный гиперальдостеронизм;
- почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (опыт клинического применения недостаточен);
- беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (опыт клинического применения недостаточен, см. раздел 4.5);
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);

- гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен) или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилонитрила (риск развития тяжелых анафилактикоидных реакций) (см. разделы 4.4, 4.5);
- аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (риск развития тяжелых анафилактикоидных реакций) (см. раздел 4.4);
- проведение гипосенсибилизирующей терапии при реакциях повышенной чувствительности к ядам перепончатокрылых насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел 4.4).

Дополнительные противопоказания при применении препарата в острой стадии инфаркта миокарда:

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- одновременное применение рамиприла 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);
- состояния, при которых чрезмерное снижение артериального давления 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:
 - 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) – 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»);
- сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии);
- нарушения функции почек (СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (риск развития гиперкалиемии и лейкопении);
- состояние после трансплантации почки;
- системные заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза, см. раздел 4.5);
- пожилой возраст (риск усиления антигипертензивного действия);
- гиперкалиемия;
- применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- применение у пациентов негроидной расы.

Особые указания

Лечение препаратом обычно является длительным, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Оно также требует регулярного врачебного контроля, в частности у пациентов с нарушенной функцией печени и почек.

Перед началом лечения рамиприлом 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 рамиприла (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможностью развития у них декомпенсации вследствие увеличения 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 рамиприл 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.

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности в острой стадии инфаркта миокарда, лечение рамиприлом 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 4.2).

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 рамиприлом не рекомендуется употреблять алкоголь (этанол).

Преходящее чрезмерное снижение АД не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного развития выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Одновременное применение рамиприла с препаратами, содержащими алискирен, или с антагонистами рецепторов к ангиотензину 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 ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов к ангиотензину II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.5).

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани.

При возникновении отека в области лица (губы, веки) или языка, нарушении 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 внутривенное капельное введение 0,1 мг адреналина (эпинефрина) (под контролем АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиограммы) с последующим применением глюкокортикостероидов (внутривенно, внутримышечно или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных средств (блокаторов H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C₁-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к адреналину (эпинефрину) ингибиторов фермента C₁-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. Интестинальный ангионевротический отек диагностировали с помощью компьютерной томографии, ультразвукового исследования или при оперативном вмешательстве. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у него интестинального ангионевротического отека.

При одновременном применении с другими препаратами, которые могут вызывать развитие ангионевротического отека, повышается риск возникновения ангионевротического отека (см. разделы 4.3, 4.5).

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду перепончатокрылых насекомых (пчел, ос), 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 перепончатокрылых насекомых

(например, пчел, ос) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду перепончатокрылых насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактикоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения рамиприла и такого типа мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других типов 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.

Применение ингибиторов АПФ, в том числе рамиприла, у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к развитию артериальной гипотензии. Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Опыт клинического применения рамиприла у детей и подростков до 18 лет недостаточен. У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение рамиприлом 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 4.2).

При применении рамиприла может возникнуть сухой, непродуктивный, длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Препарат, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Рамиприл следует с осторожностью назначать пациентам негроидной расы из-за более высокого риска развития ангионевротического отека.

Опыт применения рамиприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, недостаточен.

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

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 сывороточной концентрации креатинина может быть показателем снижения функции почек).

Контроль содержания электролитов

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

У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) с последующим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать содержание натрия в плазме крови у пациентов пожилого возраста и у других пациентов с риском развития гипонатриемии.

Контроль гематологических показателей (гемоглобин, количество 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 нарушениями 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 4.5). 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

Применение ингибиторов АПФ в редких случаях сопровождалось развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен.

При появлении холестатической желтухи или значимого повышения активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) лечение рамиприлом следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Лекарственный препарат содержит натрий.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

С комбинированной терапией сакубитрил/валсартан: совместное применение ингибиторов АПФ и комбинации АРА II и ингибитора нейтральной эндопептидазы (син.: НЭП, неприлизин) – сакубитрил/валсартан – противопоказано из-за риска развития ангионевротического отека. Лечение рамиприлом не следует начинать до тех пор, пока

сакубитрил и валсартан не выведутся из организма. В случае перехода с терапии рамиприлом на комбинированную терапию сакубитрил/валсартан, не следует начинать терапию данной комбинацией препаратов до тех пор, пока рамиприл не выведется из организма.

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилонитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации и использование декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности увеличивает риск развития тяжелых анафилактикоидных 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 ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов к ангиотензину II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.4).

Нерекомендуемые комбинации

При одновременном применении с солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном, эплереноном (производное спиронолактона)), другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину 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 регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

При одновременном назначении с гипотензивными лекарственными средствами (например, диуретиками) и другими препаратами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей и местной анестезии, баклофеном, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином),

отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта, в отношении сочетания с диуретиками (см. также разделы 4.2, 4.4, 4.8), при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами возможно более выраженное снижение АД.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопротеренолом, добутамином, допамином) отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, рекомендуется особенно тщательный контроль АД.

С аллопурином, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералокортикостероидами) и другими лекарственными средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивается риск развития гематологических реакций (см. раздел 4.4).

С солями лития отмечается повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Поэтому следует контролировать содержание лития в сыворотке крови.

С гипогликемическими средствами (например, инсулинами, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины)) в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале совместного применения гипогликемических средств с ингибиторами АПФ.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинов), например, ситаглиптина, саксаглиптина, вилдаглиптина, линаглиптина увеличивается риск развития ангионевротического отека.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимуса, сиролимуса, эверолимуса увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы). Одновременное применение ингибиторов АПФ с эстрамустином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацином, ацетилсалициловой кислотой) возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания калия в сыворотке крови.

С гепарином возможно повышение содержания калия в плазме крови.

С натрия хлоридом возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

С этанолом отмечается усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

С эстрогенами отмечается ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам перепончатокрылых насекомых: ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды перепончатокрылых насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.

С препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат): при одновременном применении ингибиторов АПФ с препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) сообщалось о развитии следующих реакций: приливы крови к коже лица, тошнота, рвота и гипотензия.

С тканевыми активаторами плазминогена: в обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан при беременности, так как он может оказывать токсическое действие на плод (нарушение развития почек плода, нарушение функции почек, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких) и новорожденного (почечная недостаточность, олигурия, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). 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 рамиприлом, следует, как можно скорее, прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Если воздействие ингибиторов АПФ имело место во втором триместре беременности или на более поздних сроках, рекомендуется ультразвуковое исследование плода для контроля функции почек и состояния костей черепа. Новорожденных, чьи матери во время беременности принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно наблюдать из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется с молоком лактирующих животных.

Если лечение препаратом необходимо в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

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

В период лечения препаратом необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, включая управление транспортными средствами, так как на фоне приема препарата возможно появление головокружения, снижение быстроты психомоторных реакций и внимания, особенно после приема первой дозы и при одновременном приеме диуретиков.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;

редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$;

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 иммунной системы:

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

Эндокринные нарушения:

частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – повышение содержания калия в крови;

нечасто – анорексия, снижение аппетита;

частота неизвестна – снижение содержания натрия в крови.

Психические нарушения:

нечасто – подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость;

редко – спутанность сознания;

частота неизвестна – нарушение внимания.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение (ощущение «легкости» в голове);

нечасто – вертиго, парестезия, 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, ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов).

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто – нарушения зрения, включая расплывчатость изображения;

редко – конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

редко – нарушения слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – артериальная гипотензия, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния;
нечасто – «приливы» крови к коже лица;
редко – стеноз сосудов, гипоперфузия (усиление нарушения кровообращения на фоне стеноза сосудов), васкулит;
частота неизвестна – синдром Рейно.

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

часто – «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении «лежа»), бронхит, синусит, одышка;
нечасто – бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – воспалительные реакции в желудке и кишечнике, нарушения пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота;
нечасто – фатальный панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхних отделах живота, в том числе связанная с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта;
редко – глоссит;
частота неизвестна – афтозный стоматит (воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

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 (крайне редко с летальным исходом).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь, в частности макуло-папулезная;
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 (отслоение ногтя от мягких тканей пальца);

очень редко – реакции фотосенсибилизации;

частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус (пузырная сыпь), утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алоpecia.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – мышечные судороги, миалгия;

нечасто – артралгия.

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 плазме крови.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо;

частота неизвестна – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – боль в груди, ощущение усталости;

нечасто – повышение температуры тела;

редко – астения (слабость).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия; водно-электролитные расстройства; острая почечная недостаточность; ступор.

Лечение

Промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфат (по 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 альфа₁-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного электрокардиостимулятора. При передозировке необходимо мониторировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Отсутствует опыт применения форсированного диуреза, изменения pH мочи, гемофильтрации или гемодиализа для ускоренного выведения рамиприла и рамиприлата из организма при передозировке препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Код АТХ: C09AA05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Образующийся под влиянием ферментов печени активный метаболит рамиприла – рамиприлат – является длительно действующим ингибитором АПФ (ангиотензинпревращающего фермента, синонимы: 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. 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 образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в плазме 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 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 ЧСС. Рамиприл значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1 – 2 часа после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3 – 6 часов, и сохраняется в течение 24 часов. 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 уменьшает скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа и трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает частоту возникновения альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие сосудистых заболеваний (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе) либо сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего холестерина, снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, 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 с клиническими проявлениями, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2 – 9 сутки), при приеме рамиприла, начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда, снижается показатель 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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50 – 60 %). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания.

Распределение

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. Связь с белками плазмы крови для рамиприла – 73 %,

рамиприлата – 56 %. После внутривенного введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и 500 л, соответственно.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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 концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом назначении препарата «эффективный» $T_{1/2}$ в зависимости от дозы составляет 13 – 17 часов.

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 выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 ч 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) выведение рамиприлата и его метаболитов замедляется, что 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).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 2,5 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Кальция стеарат

Капсулы твердые желатиновые:

Корпус:

Титана диоксид

Желатин

Крышечка:

Титана диоксид

Железа оксид желтый (железа оксид)

Желатин

Рамиприл – ВЕРТЕКС, 5 мг, капсулы

Лактозы моногидрат

Кремния диоксид коллоидный

Натрия лаурилсульфат

Кальция стеарат

Капсулы твердые желатиновые:

Титана диоксид

Железа оксид желтый (железа оксид)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

7, 10 или 14 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 капсул, 1, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул, 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 капсул вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рамиприл – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.