

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАМИПРИЛ, 1,25 мг, таблетки.

РАМИПРИЛ, 2,5 мг, таблетки.

РАМИПРИЛ, 5 мг, таблетки.

РАМИПРИЛ, 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рамиприл

РАМИПРИЛ, 1,25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1,25 мг рамиприла.

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

РАМИПРИЛ, 2,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг рамиприла.

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

РАМИПРИЛ, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг рамиприла.

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

РАМИПРИЛ, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг рамиприла.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

РАМИПРИЛ, 1,25 мг, таблетки

Белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, без риски. Допускается наличие легкой мраморности.

РАМИПРИЛ, 2,5 мг, таблетки

Белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. Допускается наличие легкой мраморности.

РАМИПРИЛ, 5 мг, таблетки

Белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, без риски. Допускается наличие легкой мраморности.

РАМИПРИЛ, 10 мг, таблетки

Белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. Допускается наличие легкой мраморности.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат РАМИПРИЛ показан к применению у взрослых (старше 18 лет) для лечения:

- артериальной гипертензии (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов);
- хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии, в частности, в комбинации с диуретиками);
- диабетической или недиабетической нефропатии, доклинических и клинически выраженных стадий, в том числе с выраженной протеинурией, в особенности, при сочетании с артериальной гипертензией;
- снижения 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, аортальное 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);
- сердечной недостаточности, развивавшейся в течение первых нескольких дней (со 2-го по 9-е сутки) после острого инфаркта миокарда.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Лечение 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

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 удастся нормализовать артериальное давление (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 антигипертензивной эффективности суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других

гипотензивных препаратов, в частности, диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Рекомендованная начальная доза 1,25 мг 1 раз в сутки. В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента, доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1-2 недели. Если потребуются прием суточной дозы 2,5 мг и выше, ее можно принимать как однократно в сутки, так и делить на 2 приема.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

Диабетическая или недиабетическая нефропатия

Рекомендованная начальная доза: 1,25 мг 1 раз в сутки. Доза может увеличиваться до 5 мг один 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 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 рамиприла у пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно.

Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2 по 9 сутки) после острого инфаркта миокарда

Начальная доза

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. Рекомендованная начальная доза рамиприла составляет 2,5 мг 2 раза в сутки (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. При непереносимости первой дозы рамиприла (чрезмерное снижение АД), рекомендуется применение рамиприла в дозе 1,25 мг 2 раза в сутки в течение двух дней с последующим увеличением дозы 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.

Титрование и поддерживающая доза

В дальнейшем, в зависимости от реакции пациента, дозу рамиприла рекомендуется увеличивать вдвое с интервалом в 1-3 дня до целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза рамиприла составляет 10 мг (предпочтительным является разделение суточной дозы на 2 приема).

В настоящее время опыт лечения пациентов с выраженной 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, то рекомендуется начинать лечение с наименьшей возможной дозы (1,25 мг 1 раз в сутки) и соблюдать особую осторожность при каждом увеличении дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Начальная доза уменьшается до 1,25 мг в сутки.

Пациенты с нарушениями функции почек

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 50 до 20 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг. Максимально допустимая суточная доза – 5 мг.

Пациенты с нарушениями функции печени

Реакция АД на прием препарата РАМИПРИЛ может, как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и ослабляться (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.

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом РАМИПРИЛ или сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла, принимаемой один раз в сутки, утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) диуретиков, особенно «петлевых», пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 часов во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Дети

Безопасность и эффективность рамиприла у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует принимать независимо от времени приема пищи. Таблетки необходимо проглатывать целиком (не разжевывать и не размельчать перед приемом) и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или к любому из вспомогательных веществ препарата, 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 или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или со средней или тяжелой степенью нарушения 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 комбинированной терапией сакубитрил/валсартан в связи с высоким риском 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);
- 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 4.5);
- ХСН в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);
- детский возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен);
- гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилонитрила (опасность развития тяжелых анафилактических реакций) (см. разделы 4.4, 4.5);
- аферез липопротеинов низкой плотности с использованием сульфата декстрана (опасность развития тяжелых анафилактических реакций) (см. раздел 4.5);
- гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел 4.4);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительные противопоказания при применении препарата РАМИПРИЛ в острой стадии инфаркта миокарда

- тяжелая сердечная недостаточность (функциональный класс IV 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 препарата РАМИПРИЛ с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией);
- состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий);
- состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
 - тяжелая артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
 - ХСН, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с антигипертензивным действием;
 - гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек) – у таких пациентов даже незначительное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови может быть проявлением одностороннего ухудшения функции почек;
 - предшествующий прием диуретиков;
 - нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения;
- нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС);

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

Перед началом лечения препаратом РАМИПРИЛ 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 РАМИПРИЛ (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации на фоне увеличения объема циркулирующей крови).

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

Если препарат 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 (см. раздел 4.4).

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности, в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом РАМИПРИЛ 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. 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 препаратом РАМИПРИЛ 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 препарата РАМИПРИЛ с препаратами, содержащими алискирен, или с АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией.

Одновременное применение препарата РАМИПРИЛ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или 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 с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.5).

Ангионевротический отек

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, 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 внутривенное капельное введение 0,1 мг эпинефрина (адреналина) (под контролем АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ЭКГ) с последующим применением глюкокортикостероидов (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных препаратов (антагонистов H₁ и H₂-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C₁-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента C₁-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, наблюдались случаи кишечного 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.

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 насекомых (таких как 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 (таких как пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другой группы.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата РАМИПРИЛ и использования 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.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом РАМИПРИЛ 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. раздел 4.2).

Хирургические вмешательства

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

Кашель

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

Этнические особенности

Препарат РАМИПРИЛ, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Препарат РАМИПРИЛ следует с осторожностью назначать пациентам негроидной расы из-за более высокого риска развития ангионевротического отека.

Пациенты после трансплантации почек

Опыт применения препарата РАМИПРИЛ у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, недостаточен.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом РАМИПРИЛ – 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 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.

Контроль гематологических показателей (гемоглобин, количество 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 препараты, 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, лихорадка, 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 сыворотке крови

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

Вспомогательные вещества

Препарат РАМИПРИЛ содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

С комбинированной терапией сакубитрил/валсартан

Совместное применение ингибиторов АПФ и комбинации АРА II и ингибитора нейтральной эндопептидазы (синонимы: НЭП, неприлизин) – сакубитрил/валсартан – противопоказано из-за риска развития ангионевротического отека.

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 (см. раздел 4.3).

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

Применение некоторых высокопрочных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилонитрильных мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации, применение декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности

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

Одновременное применение препарата РАМИПРИЛ и препаратов, содержащих алискирен

Одновременное применение препарата РАМИПРИЛ и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.4).

Одновременное применение препарата РАМИПРИЛ и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Одновременное применение препарата РАМИПРИЛ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3, 4.4).

Нерекомендуемые комбинации

Одновременное применение с солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном, эплереноном), другими лекарственными средствами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая АРА II,

такролимус, циклоспорин, триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав ко-тримоксазола)

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

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Одновременное применение с гипотензивными лекарственными средствами (например, диуретиками) и другими лекарственными средствами, способными снижать АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для местной и общей анестезии, баклофеном, алфузозином, доксазолином, празозином, тамсулозином, теразозином)

Возможно потенцирование антигипертензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

Одновременное применение со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами

Возможно более выраженное снижение АД.

Одновременное применение с вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопроterenолом, добутамином, допамином)

Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, при этом рекомендуется тщательный контроль АД.

Одновременное применение с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералокортикостероидами) и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели

Увеличивается риск развития гематологических реакций.

Одновременное применение с солями лития

Повышение концентрации лития в сыворотке крови и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Следует контролировать содержание лития в сыворотке крови.

Одновременное применение с гипогликемическими средствами (например, инсулинами, гипогликемическими средствами для приема внутрь – производными сульфонилмочевины, бигуанидами)

В связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ возможно усиление гипогликемического эффекта этих лекарственных средств, вплоть до развития гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале их совместного применения.

Одновременное применение с ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином

Повышенный риск развития ангионевротического отека.

Одновременное применение с ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом

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

Одновременное применение с рацекадотрилом

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (синонимы: НЭП, неприлизин), таких как рацекадотрил (средство для лечения диареи), сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека.

Одновременное применение с эстрамустином

Увеличение риска развития ангионевротического отека.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

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

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

С гепарином

Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

С натрия хлоридом

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

С этанолом

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

С эстрогенами

Ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых

Ингибиторы АПФ, включая препарат РАМИПРИЛ, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды 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 (включая рамиприл) с препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) сообщалось о развитии следующих реакций: приливы крови к коже лица, тошнота рвота, артериальная гипотензия.

С тканевыми активаторами плазминогена

В наблюдательных 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

Рамиприл противопоказан при беременности, так как он может оказывать неблагоприятное влияние 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 РАМИПРИЛ, 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 гипертермии.

Лактация

Нет сведений о том, выделяется ли рамиприл в грудное молоко. Исследования на животных показали, что рамиприл выделяется в молоко лактирующих крыс.

Если лечение препаратом РАМИПРИЛ необходимо в период кормления грудью, то грудное вскармливание должно быть прекращено.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения рамиприлом необходимо воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, включая управление транспортными средствами, механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как на фоне его применения возможно появление головокружения, снижение быстроты психомоторных реакций, внимания, особенно после приема первой дозы.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных лекарственных реакций определена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны органов крови и лимфатической системы:

нечасто – эозинофилия;

редко – лейкопения (в т. ч. нейтропения 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 насекомых), повышение титра антинуклеарных антител.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

частота неизвестна – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения обмена веществ и питания:

часто – повышение содержания калия в крови;

нечасто – анорексия, снижение аппетита;

частота неизвестна – снижение содержания натрия в крови.

Нарушения психики:

нечасто – подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушение 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 – нарушение зрения, включая расплывчатость изображения;

редко – конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

редко – нарушение 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), синкопальное состояние; нечасто – «приливы» крови к коже лица; редко – стеноз сосудов, гипоперфузия (усиление нарушений 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота;

нечасто – панкреатит (летальный исход наблюдался 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 рта;

редко – глоссит;

частота неизвестна – афтозный стоматит (воспалительная реакция 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, гепатоцеллюлярное поражение;

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь, в частности макулопапулезная;

нечасто – ангионевротический отек, в том числе 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 (пузырная сыпь), утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 крови.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто – эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо;

частота неизвестна – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто – боль в груди, ощущение усталости;

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)

109074, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного
снижения АД, шока; брадикардия, нарушение водно-электролитного баланса,
шок, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение

Промывание желудка, прием адсорбентов, натрия сульфата (желательно в
течение первых 30 мин). Следует контролировать функцию жизненно
важных органов. В случае выраженного снижении АД к терапии по
восполнению объема циркулирующей крови и восстановлению водно-
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 содержание электролитов.

Отсутствует опыт применения форсированного диуреза, изменения рН мочи,
гемофильтрации или диализа 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 (АПФ).

Код АТХ: C09AA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Образующийся под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла – рамиприлат является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы АПФ: киназа 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 АД. Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие. 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 концентрации 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 почечного кровотока 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 рамиприла 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 (уменьшает постнагрузку 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 степени выраженности альбуминурии. У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие наличия сосудистых поражений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе) или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска

(микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации ОХ, снижение концентрации ХС-ЛПВП, курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. 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 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 %). Одновременный 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 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.

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.

Все образуемые метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют.

Элиминация

Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2,5 мг и более, равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается

приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом 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 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.

Почечная недостаточность

При нарушениях функции почек с 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.

Печеночная недостаточность

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.

Артериальная гипертензия

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.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН 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).

Лица пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Крахмал кукурузный

Повидон-K25

Натрия стеарилфумарат

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

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«ПРАНАФАРМ» (ООО «ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направляют по адресу:

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«ПРАНАФАРМ» (ООО «ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата РАМИПРИЛ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>