

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

Рамиприл-СЗ, 2,5 мг, таблетки

Рамиприл-СЗ, 5 мг, таблетки

Рамиприл-СЗ, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рамиприл.

Рамиприл-СЗ, 2,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Рамиприл-СЗ, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Рамиприл-СЗ, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Рамиприл-СЗ, 2,5 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Рамиприл-СЗ, 5 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской.

Рамиприл-СЗ, 10 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской.

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

Препарат Рамиприл-СЗ 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 (ХСН) (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками).
- Диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в том числе с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией.
- Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:
 - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;
 - у пациентов с инсультом в анамнезе;
 - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий;

– у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего холестерина (ОХС), снижение плазменных концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение).

- Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (2–9 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.

Лечение препаратом Рамиприл-СЗ 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 (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов)

Рекомендуемая начальная доза – 2,5 мг 1 раз в сутки, утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удается нормализовать артериальное давление (АД), то доза может быть увеличена до 5 мг рамиприла в сутки. При недостаточной эффективности препарата в дозе 5 мг через 2–3 недели доза может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы – 10 мг в сутки.

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

ХСН

Рекомендуемая начальная доза – 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг) 1 раз в сутки. В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента доза может быть увеличена. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1–2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, ее можно применять как однократно в сутки, так и делить на 2 приема. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 10 мг.

Диабетическая или недиабетическая нефропатия

Рекомендуемая начальная доза – 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг) 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 5 мг 1 раз в сутки. При данных состояниях дозы более 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

Рекомендуемая 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-х недель лечения – увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

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

Применение препарата у пациентов с нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² изучено недостаточно.

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

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 5 мг в сутки, разделенная на две разовые дозы по 2,5 мг, которые принимаются утром и вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу

(наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение 2-х дней давать по 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг) 2 раза в сутки 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, доза может быть увеличена с интервалом 1–3 дня до целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 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 препаратом Рамиприл-СЗ, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы – 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг) 1 раз в сутки, и особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза – 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг) в сутки.

Пациенты с нарушением функции почек

При СКФ 50–20 мл/мин/1,73 м² обычно начальная суточная доза – 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг). Максимально допустимая суточная доза – 5 мг.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты с неполностью 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 – 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг) 1 раз в сутки.

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Начальная доза – 1,25 мг (1/2 таблетки 2,5 мг) 1 раз в сутки, по утрам. Необходимо при возможности отменить диуретики за 2–3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Рамиприл-СЗ или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и/или «петлевых» диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 часов (см. раздел 4.5.).

Дети

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

Способ применения

Внутрь. Таблетки необходимо проглатывать целиком (не разжевывать), запивая достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангioneвротический 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 < 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики.
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП).
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ < 20 мл/мин/1,73 м²) (опыт клинического применения недостаточен).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Нephropatia, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), 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.
- Гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен).
Гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилонитрила (опасность развития тяжелых анафилактикоидных реакций) (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием сульфата декстрана (опасность развития тяжелых анафилактикоидных реакций) (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел 4.4.).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил), в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5.).

Дополнительные противопоказания при применении препарата Рамиприл-СЗ 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-СЗ с препаратами, содержащими алискирен, или АРА 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)

(см. раздел 4.5.).

- 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:
 - выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
 - ХСН, 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).
- Нарушения функции почек (СКФ > 20 мл/мин/1,73 м²) 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 гипотензивного действия).
- Гиперкалиемия.
- Применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии.
- Применение у пациентов негроидной расы.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Рамиприл-СЗ 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-СЗ (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с ХСН, в связи с возможностью развития у них декомпенсации при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК)).

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 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Рамиприл-СЗ 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 препаратом Рамиприл-СЗ следует начинать только в условиях стационара.

У пациентов с ХСН 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 ОЦК и снижения содержания натрия в крови.

Во время лечения препаратом Рамиприл-СЗ 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-СЗ 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-СЗ и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным и/или почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 4.5.). Одновременное применение АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 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 внутривенно 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 в/в введение антигистаминных препаратов (антагонистов H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности ингибиторов фермента С₁-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента С₁-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

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

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

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (таких как пчелы, осы), и одновременный приём ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и

анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (таких как пчёлы, 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-СЗ 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 ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Рамиприл-СЗ 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 применении ингибиторов АПФ.

Кашель

При применении препарата Рамиприл-СЗ 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.

Этнические особенности

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

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

Пациенты после трансплантации почек

Опыт применения препарата Рамиприл-СЗ у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, недостаточен.

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

Функции почек (определение сувороточных 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 почек, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение сувороточной концентрации креатинина может быть показателем снижения функции почек).

Концентрация электролитов

Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в суворотке крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в суворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса,

ХСН.

Гематологические показатели (концентрация гемоглобина, 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, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

Определение активности «печеночных» ферментов, концентрации билирубина в крови

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

Вспомогательные вещества

Препарат Рамиприл-СЗ содержит лактозы моногидрат (сахар молочный). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилонитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации; использование декстрана сульфата при аферезе ЛПНП

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.

Препараты, содержащие алискирен

Одновременное применение препарата Рамиприл-СЗ и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Антагонисты рецепторов к АРА II

Одновременное применение препарата Рамиприл-СЗ и антагонистов рецепторов к АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

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

Нерекомендуемые комбинации

Соли калия, калийсберегающие диуретики (например, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон (производное спиронолактона)), другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к АРА II, такролимус, циклоспорин; триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав ко-тримоксазола (комбинированное антибактериальное средство, содержащее сульфаметоксазол и триметоприм)).

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

У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2–3 дня до начала приема препарата Рамиприл-СЗ (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с ХСН в связи с возможностью развития у них декомпенсации при увеличении ОЦК).

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 часов для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Гипотензивные лекарственные средства (например, диуретики) и другие лекарственные средства, способные снижать АД (нитраты, трициклические антидепрессанты, средства для местной и общей анестезии, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)

Потенцирование антигипертензивного эффекта; в отношении сочетания с диуретиками см. также разделы 4.2., 4.4. и 4.8., при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

Снотворные, наркотические и обезболивающие лекарственные средства

Возможно более выраженное снижение АД.

Вазопрессорные симпатомиметики (эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин)

Уменьшение антигипертензивного действия препарата Рамиприл-СЗ, рекомендуется особенно тщательный контроль АД.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, кортикостероиды (глюкокортикостероиды и минералокортикостероиды) и другие лекарственные средства, которые могут влиять на гематологические показатели

Совместное применение увеличивает риск развития гематологических реакций (см. раздел 4.4.).

Соли лития

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

Гипогликемические средства (например, инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины))

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 с ингибиторами АПФ.

Вилдаглиптин

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

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимус

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание

НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота)

Возможно ослабление действия препарата Рамиприл-СЗ, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин

Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

Натрия хлорид

Ослабление антигипертензивного действия препарата Рамиприл-СЗ и менее эффективное лечение симптомов ХСН.

Этанол (алкоголь)

Усиление симптомов вазодилатации. Препарат Рамиприл-СЗ может усиливать воздействие этанола на организм. Во время лечения препаратом Рамиприл-СЗ не рекомендуется употреблять алкоголь.

Эстрогены

Ослабление антигипертензивного действия препарата Рамиприл-СЗ (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых

Ингибиторы АПФ, включая препарат Рамиприл-СЗ, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов.

Тканевые активаторы 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 Рамиприл-СЗ противопоказан при беременности, так как он может оказывать токсическое действие на плод (нарушение развития почек, 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 препаратом Рамиприл-СЗ 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 (УЗИ) 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

Если лечение препаратом Рамиприл-СЗ необходимо в период грудного вскармливания, то

грудное вскармливание должно быть прекращено.

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

Препарат Рамиприл-СЗ оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, т.к. на фоне его приема возможно появление головокружения, снижения скорости психомоторных реакций и внимания, особенно после приема первой дозы. В период лечения препаратом необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, включая управление транспортным средством, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации 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). В каждой частотной категории нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 1. Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нечасто	эозинофилия
	редко	лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения, лимфаденопатия
	частота неизвестна	угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител
Эндокринные нарушения	частота неизвестна	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)
Нарушения метаболизма и питания	часто	повышение концентрации калия в крови
	нечасто	анорексия, снижение аппетита
	частота неизвестна	снижение концентрации 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 (снижение реакции), ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов)
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	зрительные расстройства, включая нечеткость зрительного восприятия
	редко	конъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха	редко	нарушения слуха, тиннитус (звон в ушах)
Нарушения со стороны сердца	нечасто	ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), сердцебиение
Нарушения со стороны сосудов	часто	чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния, периферические отеки
	нечасто	«приливы» крови к коже лица
	редко	возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит
	частота неизвестна	синдром Рейно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	«сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка
	нечасто	бронхоспазм, включая обострение бронхиальной астмы, заложенность носа
Желудочно-кишечные нарушения	часто	воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства 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, боли в верхнем отделе живота, в том числе связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости 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, гепатоцеллюлярные

		поражения
	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 и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенная потливость)
	редко	эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис
	очень редко	реакции фотосенсибилизации
	частота неизвестна	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция
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 крови
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нечасто	преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо
	частота неизвестна	гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	боли в груди, чувство усталости
	нечасто	повышение температуры тела
	редко	астения (слабость)

Описание отдельных нежелательных реакций

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) для в/в введения описан симптомокомплекс, включающий гиперемиию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие симптомокомплекса, включающего в себя лихорадку, миалгию, артралгию, серозит, васкулит, повышение СОЭ, лейкоцитоз, эозинофилию, кожную сыпь, положительный тест на антинуклеарные антитела.

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие СНС АДГ.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Промывание желудка, прием сорбентов, натрия сульфата (при возможности в течение первых 30 минут). В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению ОЦК и восстановлению электролитного баланса может быть добавлено введение альфа₁-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо мониторировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Код АТХ: C09AA05

Механизм действия

Образующийся под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла – рамиприлат – является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы АПФ: кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза I). АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение АРА I в АРА II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование АРА 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 (NO) в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное действие.

При снижении концентрации АРА 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.

Фармакодинамические эффекты

Пациенты с артериальной гипертензией

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 СКФ. 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.

Пациенты с ХСН

У пациентов с ХСН 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.

Диабетическая и недиабетическая нефропатия

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

Пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие наличия сосудистых поражений (диагностированная ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентраций ОХС, снижение концентраций ХС-ЛПВП, курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, и замедляет возникновение или прогрессирование ХСН.

Пациенты с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2–9 сутки)

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 ХСН до тяжелой (III–IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 27 %), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26 %).

Общая популяция пациентов, а также пациенты с сахарным диабетом

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. 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 (C_{max}) рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2–4 часа, соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 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.

Распределение

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 интенсивной пресистемной биотрансформации/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 биотрансформации рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, рамиприлат также глюкуронируется и подвергается биотрансформации до дикетопиперазиновой кислоты.

Элиминация

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 рамиприла около 70 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла 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 %.

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

При нарушениях функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) 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 пресистемной биотрансформации рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

Артериальная гипертензия и ХСН

У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после 2-х недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с ХСН после 2-х 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

лактозы моногидрат (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
натрия гидрокарбонат
аргинин
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 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 10 или 14 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 28, 30 или 90 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку или флакон, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

Тел/факс: +7 (495) 137-80-22

Электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолотовское, г.п. Кузьмолотовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

Тел/факс: +7 (812) 309-21-77

Электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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