

НДРБ

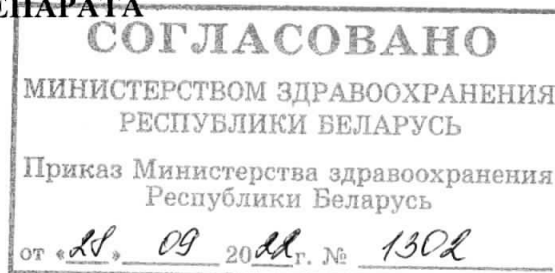
1468Б-2020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рамилонг, таблетки 2,5 мг,
Рамилонг, таблетки 5 мг,
Рамилонг, таблетки 10 мг.

Международное непатентованное наименование
Рамиприл (Ramipril).



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Рамилонг, таблетки 2,5 мг

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество: рамиприл – 2,5 мг.

вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидрокарбонат, натрия крахмалгликолят (тип А), стеарил фумарат натрия.

Рамилонг, таблетки 5 мг

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество: рамиприл – 5 мг.

вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидрокарбонат, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия стеарила фумарат.

Рамилонг, таблетки 10 мг

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество: рамиприл – 10 мг.

вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидрокарбонат, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия стеарила фумарат.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской (дозировка 2,5 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской (дозировка 5 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской (дозировка 10 мг).

Риска на таблетках предназначена исключительно для облегчения приема одной таблетки (путем разламывания таблетки на две половинки), а не для деления таблетки на две дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Лечение артериальной гипертензии: для снижения артериального давления как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

1468 Б-2020



- Предупреждение потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений (см. раздел 4.2): снижение количества сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта и смерти) у пациентов с
 - проявлениями атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний (наличие ишемической болезни сердца или инсульта в анамнезе, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей);
 - сахарным диабетом и хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска (см. раздел 5.1).
- Вторичная профилактика у пациентов с острым инфарктом миокарда: снижение риска смерти, начиная с острой стадии инфаркта миокарда, у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при назначении через 48 часов после начала заболевания.
- Лечение гломерулярных заболеваний почек:
 - начальная стадия диабетической нефропатии, проявляющаяся наличием микроальбуминурии;
 - выраженная диабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии у пациентов с хотя бы одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 5.1);
 - выраженная недиабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии > 3 г/день (см. раздел 5.1).
- Лечение симптомной сердечной недостаточности.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Данный лекарственный препарат не обеспечивает дозировку 1,25 мг, при необходимости применения рамиприла в дозе 1,25 мг необходимо воспользоваться лекарственным препаратом другого производителя.

Взрослые

Пациенты, проходившие лечение диуретиками

Начало приема рамиприла может сопровождаться гипотензией; это более характерно для пациентов, проходящих лечение диуретиками.

Нехватка солей и жидкости в организме подлежит предварительной коррекции до начала лечения рамиприлом, диуретики следует предварительно ограничить или отменить не позднее, чем за 2-3 дня (см. раздел 4.4).

Лечение пациентов, которым не отменили прием диуретиков, следует начинать наименьшей разовой дозой 1,25 мг рамиприла. Необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Последующая дозировка препарата должна корректироваться в соответствии с целевым уровнем артериального давления.

Лечение артериальной гипертензии

Дозировка рассчитывается в зависимости от ожидаемого терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентами в каждом конкретном случае (см. раздел 4.4).

Рамилонг можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими классами антигипертензивных препаратов (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5, 5.1).

Начальная доза

Лечение рамиприлом следует начинать постепенно с начальной рекомендуемой дозы 2,5 мг в день.

У пациентов с сильно активированной ренин-ангиотензин-альдостерон системой значительное снижение артериального давления может последовать после приема первоначальной дозы. Для таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг, а начало лечения необходимо проводить под медицинским наблюдением (см. 4.4).

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

1468 Б-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Дозу можно удваивать с интервалом 2-4 недели для достижения целевого уровня артериального давления. Максимальная суточная доза – 10 мг. Суточную дозу принимают один раз в день.

Предупреждение потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 2,5 мг рамиприла один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы.

Дозу постепенно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить дозу через 1-2 недели лечения, а через следующие 2-3 недели – увеличить поддерживающую дозу до 10 мг рамиприла ежедневно.

См. также назначение дозировок у пациентов, ранее проходивших лечение диуретиками.

Вторичная профилактика у пациентов с острым инфарктом миокарда с клиническими признаками сердечной недостаточности

Начальная доза

После 48 часов, следующих за инфарктом миокарда у клинически и гемодинамически стабильных пациентов, рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг дважды в день в течение трех дней. Если начальная доза в 2,5 мг не переносится пациентом, необходимо назначить 1,25 мг дважды в день в течение 2 дней перед увеличением дозы до 2,5 мг и 5 мг дважды в день. Если доза не может быть увеличена до 2,5 мг дважды в день, лечение следует прекратить.

См. также назначение дозировок у пациентов, ранее проходивших лечение диуретиками.

Титрация и индивидуальная поддерживающая доза

Суточную дозу последовательно увеличивают, удваивая ее с интервалом в 1-3 дня до достижения поддерживающей дозы 5 мг дважды в день.

Поддерживающую суточную дозу рекомендуется делить на 2 приема.

Максимальная суточная доза – 10 мг.

Если принято решение проводить терапию рамиприлом у пациента с тяжелой (IV степень по шкале NYHA) хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда, рекомендовано начинать с дозы 1,25 мг 1 раз в день. Увеличивать дозу следует с особой осторожностью.

Лечение заболеваний почек

– У пациентов с диабетом и микроальбуминурией

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 1,25 мг рамиприла один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 2,5 мг через 2 недели лечения, а затем до 5 мг по прошествии следующих 2 недель.

– У пациентов с диабетом и как минимум одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 2,5 мг рамиприла один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 5 мг через 2 недели лечения, а затем до 10 мг по прошествии следующих 2-3 недель. Максимальная суточная доза – 10 мг.

– У пациентов с недиабетической нефропатией с наличием макропротеинурии > 3 г/день

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза – 1,25 мг рамиприла один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

14 68 Б - 2020



Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости активного вещества. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 2,5 мг через 2 недели лечения, а затем до 5 мг по прошествии следующих 2 недель.

Лечение симптомной сердечной недостаточности

Начальная доза

Для пациентов, получающих терапию диуретиками, рекомендуемая начальная доза – 1,25 мг рамиприла один раз в день.

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Рекомендуется удваивать дозу рамиприла каждые две недели до максимальной суточной дозы 10 мг. Предпочтительно разделить суточную дозу на 2 приема.

Особые категории пациентов

Лечение пациентов с нарушением функции почек

Суточная доза для пациентов с нарушением функции почек назначается с учетом клиренса креатинина (см. раздел 5.2):

- если клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2,5 мг ежедневно), максимальная суточная доза – 10 мг;
- если клиренс креатинина находится в пределах 30-60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2,5 мг ежедневно), максимальная суточная доза – 5 мг;
- если клиренс креатинина находится в пределах 10-30 мл/мин, начальная доза составляет 1,25 мг ежедневно, и максимальная суточная доза – 5 мг;
- у пациентов с гипертензией, подвергающихся гемодиализу рамиприл слабо диализируется; начальная доза составляет 1,25 мг ежедневно, и максимальная суточная доза – 5 мг; препарат необходимо принимать через несколько часов после осуществления гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 5.2)

Лечение таких пациентов должно осуществляться с особой осторожностью и только под медицинским наблюдением. Максимальная допустимая суточная доза в таких случаях – 2,5 мг рамиприла.

Пожилые пациенты

Начальные дозы должны быть ниже, их введение должно проходить постепенно из-за повышенного риска возникновения нежелательных реакций, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Рекомендуемая начальная суточная доза – 1,25 мг рамиприла.

Дети

Рамиприл не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет, ввиду недостаточного количества соответствующих данных по безопасности и эффективности препарата.

Способ применения

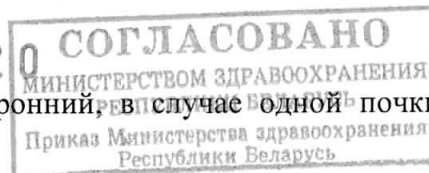
Внутрь.

Рекомендуется принимать лекарственный препарат каждый день в одно и то же время дня. Рамиприл принимают с достаточным количеством жидкости и вне зависимости от приема пищи. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание активного компонента рамиприла (см. раздел 5.2). Таблетки должны проглатываться целиком. Нельзя разжевывать или измельчать таблетки перед приемом.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственный, идиопатический или по причине приема ингибиторов АПФ или АРА II).
- Применение одновременно с сакубитрилом / валсартаном (см. разделы 4.4. и 4.5).
- Экстракорпоральные методики лечения, в ходе которых имеет место контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).

14 68 Б-2020



- Установленный стеноз почечной артерии (двухсторонний, в случае одной почки – односторонний).
- 2-ой и 3-ий триместры беременности.
- Рамиприл не следует принимать пациентам с пониженным артериальным давлением или гемодинамически нестабильным состоянием.
- Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, АРА II, или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и АРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Использование рамиприла в комбинации с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

Беременность

Ингибиторы АПФ, такие как рамиприл, или антагонисты рецептора ангиотензина II (АРА II), не следует применять во время беременности. Если пациентка планирует беременность, прежде чем продолжать терапию ингибиторами АПФ/ АРА II, необходимо подобрать другое лечение гипертензии с более надежным для беременности профилем безопасности. Если в ходе лечения ингибиторами АПФ/АРА II обнаружится беременность, следует сразу же прекратить прием медикамента и начать терапию препаратами других классов (см. разделы 4.3 и 4.8).

Пациенты с риском гипотензии

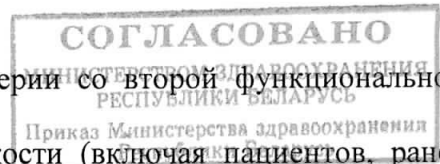
-Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы подвержены риску резкого падения артериального давления и ухудшения функции почек в ходе ингибирования АПФ, особенно, в начале лечения или при первом увеличении дозы ингибиторов АПФ или совместно принимаемых диуретиков.

Возможные проявления повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы необходимо учитывать, осуществляя постоянное медицинское наблюдение, включающее мониторинг артериального давления, в случаях, например:

- пациентов с тяжелой гипертензией;
- пациентов с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- пациентов с клинически значимыми нарушениями гемодинамики (притока или оттока) в левом желудочке (например, стеноз аорты, митральный стеноз);

1468Б-2020



- пациентов с односторонним стенозом почечной артерии со второй функциональной почкой;
- пациентов с дефицитом электролитов и (или) жидкости (включая пациентов, ранее проходивших лечение диуретиками);
- пациентов с циррозом печени и/или асцитом;
- пациентов, подвергающихся большой операции или во время анестезии агентами, вызывающими гипотензию.

Перед началом лечения рекомендуется скорректировать дегидратацию, гиповолемию или дефицит электролитов (у пациентов с сердечной недостаточностью, такие действия по корректировке должны быть оценены с учетом риска превышения объема).

- Пациенты с преходящей или постоянной сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда

- Пациенты с риском сердечной или церебральной ишемии из-за острой гипотензии

Начальные стадии лечения требуют специального медицинского наблюдения.

Хирургия

Лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, при возможности должно быть прекращено за один день до планируемого хирургического вмешательства.

Мониторинг почечной функции

Почечная функция подлежит контролю перед назначением рамиприла. Контроль функции почек рекомендуется, в частности, и в первые недели лечения, особенно у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.2). Возможен риск нарушения почечной функции, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почки.

Ангионевротический отек

Сообщалось о случаях ангионевротического отека у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8). Риск развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка, который может сопровождаться нарушением функции дыхания) может повышаться у пациентов при сопутствующем лечении препаратами, которые могут вызывать ангионевротический отек, как, например, ингибиторы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или ингибиторы неприлизина (НЕП) (такие как рацекадотрил).

Совместное применение рамиприла и сакубитрила / валсартана противопоказано в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.5).

Если во время лечения возникнет ангионевротический отек, приём рамиприла следует незамедлительно прекратить.

Необходимо сразу начать проведение экстренной терапии. Пациент должен находиться под наблюдением в течение не менее 12-24 часов и выписываться только после исчезновения всех симптомов.

Сообщалось о случае ангионевротического отека кишечника у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8). У пациентов имели место абдоминальные боли (иногда сопровождавшиеся тошнотой и рвотой).

Анафилактические реакции во время сенсibilизации

Вероятность и серьезность анафилактических и анафилактоидных реакций к яду насекомых возрастает при приеме ингибиторов АПФ. Предполагается, что похожий эффект также может возникать при взаимодействии с другими аллергенами. До начала сенсibilизации следует рассмотреть возможность временного прекращения приема рамиприла.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия наблюдалась у некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл. Пациенты с риском развития гиперкалиемии включают пациентов с почечной недостаточностью; в возрасте старше 70 лет; с неконтролируемым сахарным диабетом; употребляющих соли калия, калийсберегающие диуретики или другие

1468 Б-2020

СОГЛАСОВАНО

вещества, повышающие содержание калия в плазме, а также такие условия, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Во время одновременного лечения этими препаратами необходим строгий мониторинг концентрации калия в сыворотке (см. раздел 4.5).

Гипонатриемия

У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции АДГ с последующим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать сывороточные уровни натрия у лиц пожилого возраста и у других пациентов, которые имеют риск развития гипонатриемии.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз также, как и тромбоцитопения и анемия, встречаются редко, также сообщалось об угнетении костного мозга. Рекомендуется проводить мониторинг количества лейкоцитов для предотвращения возможной лейкопении. Более детальный мониторинг рекомендуется проводить на начальных этапах лечения и у пациентов с нарушением почечной функции, с сопутствующим коллагенозом (красная волчанка или склеродермия), проходивших лечение другими препаратами, которые могут повлиять на картину крови (см. раздел 4.5).

Этнические различия

Риск возникновения ангионевротического шока при приеме ингибиторов АПФ более вероятен у темнокожих пациентов, чем у белых.

Общий отклик на монотерапию ингибиторами АПФ ниже у темнокожих (афро-карибы) пациентов с гипертензией (популяция с низким уровнем ренина), чем у белых пациентов.

Кашель

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Кашель непродуктивный, постоянный и проходит после прекращения терапии. При проведении дифференциального диагноза кашля у пациента должна приниматься во внимание возможность его связи с приемом ингибиторов АПФ.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) в дозе, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Совместное использование ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку повышает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Лечение рамиприлом следует начинать не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Применение сакубитрила/валсартана следует начинать не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы рамиприла.

Экстракорпоральное лечение, в ходе которого имеет место контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такое как диализ или гемофильтрация, с помощью высоко проточных мембран (например, полиакрилонитрил) и аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстрана сульфата не должны применяться во время лечения рамиприлом. Это может приводить к анафилактоидным реакциям (см. раздел 4.3). Если такое лечение необходимо, используют иные типы мембран для фильтрации и другие (не ингибиторы АПФ) классы антигипертензивных агентов.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением иАПФ, АРА II или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

1468 Б-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Национальный институт кардиологии
и сосудистой медицины
Республики Беларусь

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) одновременное применение Алискирена с иАПФ или АРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и АРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

Использование рамиприла в комбинации с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендовано у других пациентов.

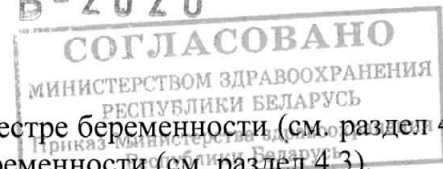
Нерекомендованные комбинации

- Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие вещества, повышающие концентрацию калия в плазме (например, АРА II, триметоприм, такролимус, циклоспорин, спиронолактон): более выраженное увеличение концентрации калия в сыворотке крови (гиперкалиемия), иногда тяжелая. Во время одновременного лечения этими препаратами необходим строгий мониторинг концентрации калия в сыворотке.

Предосторожности в использовании

- Антигипертензивные препараты (диуретики) и другие вещества, способные снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, употребление алкоголя, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного эффекта рамиприла. Потенциальный риск гипотензии должен быть исключен (см. раздел 4.2);
- вазопрессивные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, допамин, адреналин): возможно ослабление гипотензивного эффекта рамиприла (рекомендуется тщательный контроль артериального давления);
- аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммуносуппрессанты, системные кортикостероиды и другие лекарственные препараты, влияющие на картину крови: возрастает вероятность гематологических реакций (см. раздел 4.4);
- соли лития: ингибиторы АПФ могут вызывать увеличение концентрации лития в сыворотке, в результате чего возрастает кардиотоксичность и нейротоксичность лития (требуется регулярный мониторинг уровня лития в сыворотке);
- антидиабетические препараты, включая инсулин: возможно возникновение гипогликемических реакций. Рекомендуется проводить особо тщательный мониторинг уровня сахара в крови;
- вилдаглиптин: отмечено увеличение случаев отека Квинке у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и вилдаглиптин;
- нестероидные противовоспалительные препараты, обезболивающие и ацетилсалициловая кислота: возможно ослабление гипотензивного эффекта рамиприла; возможно повышение риска нарушения функции почек и увеличения концентрации калия в сыворотке;
- ингибиторы mTOR или вилдаглиптин: риск развития ангионевротического отека может быть повышен у пациентов, принимающих сопутствующие лекарства, такие как вилдаглиптин или ингибиторы mTOR (такие как, темсиролимус, эверолимус, сиролимус);
- ингибиторы неприлизина (НЕП): сообщалось о повышении риска развития ангионевротического отека при сопутствующем применении ингибиторов АПФ и ингибиторов НЕП (таких как рацекадотрил) (см. раздел 4.4);
- сакубитрил/валсартан: сопутствующее применение ингибиторов АПФ и сакубитрила/валсартана противопоказано ввиду повышенного риска развития ангионевротического отека;
- десенсибилизирующая терапия: вероятность и серьезность анафилактических и анафилактоидных реакций к яду насекомых возрастает при приеме ингибиторов АПФ. Предполагается, что похожий эффект также может возникать при взаимодействии с другими аллергенами.

1468 Б-2020



4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не рекомендуется принимать рамиприл в первом триместре беременности (см. раздел 4.4) и противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел 4.3).

Заключительных эпидемиологических данных о риске тератогенности вследствие приема ингибиторов АПФ в период первого триместра беременности нет; однако нельзя исключать и небольшую вероятность риска. Если пациентка планирует беременность, лечение ингибиторами АПФ необходимо прекратить и заменить терапией другими препаратами с более безопасным для беременности профилем.

Терапия ингибиторами АПФ/ АРА II во втором и третьем триместрах беременности может вызывать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, тяжёлая гипоплазия костей черепа) и неонатальную интоксикацию (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Пациенткам, у которых были случаи приема ингибиторов АПФ со второго триместра беременности, рекомендуется проверить с помощью ультразвука функцию почек и череп. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны быть обследованы на гипотензию, олигурию и гипокалиемию (см. разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью

Поскольку достоверно неизвестно, проникает ли рамиприл в женское молоко и вызывает ли нежелательные эффекты у вскармливаемых грудным молоком детей, использование препарата во время кормления грудью противопоказано. Рекомендуется подобрать альтернативное лечение, профиль безопасности которого будет предпочтительнее в период кормления грудью.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые нежелательные реакции (такие симптомы понижения кровяного давления, как тяжесть, головокружение) могут снижать реакцию и концентрацию внимания пациента, что может повлиять на его способность управлять автомобилем и механизмами.

Это наиболее вероятно в начале лечения, во время увеличения дозы, смены лекарственного препарата и при взаимодействии с алкоголем.

Не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами в течение нескольких часов после приема первой дозы или увеличения дозы.

4.8 Нежелательные реакции

При терапии рамиприлом могут проявляться такие нежелательные реакции, как постоянный сухой кашель и гипотензивные реакции. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек, гиперкалиемию, ухудшение функций почек и печени, панкреатит, некоторые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Категории частоты: 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 (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Внутри каждой группы определённого критерия частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания их тяжести.

Нарушение со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: эозинофилия.

Редко: снижение количества лейкоцитов (включая нейтропению и агранулоцитоз), снижение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение количества тромбоцитов.

Частота неизвестна: угнетение костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

1468 Б-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Примечание: Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Частота неизвестна: анафилактические или анафилактоидные реакции (некоторые анафилактические и анафилактоидные реакции от яда насекомых усиливаются под действием АПФ ингибиторов), повышение уровня антинуклеарных антител.

Эндокринные нарушения

Частота неизвестна: синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение содержания калия.

Нечасто: анорексия (потеря аппетита), снижение аппетита.

Частота неизвестна: снижение уровня натрия.

Психические нарушения

Нечасто: депрессивное настроение, беспокойство, нервозность, возбужденное состояние, нарушение сна, включая сонливость (гиперсомния).

Редко: спутанность сознания.

Частота неизвестна: расстройство внимания.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: вестибулярное головокружение, парестезия, агевзия (потеря вкуса), дисгевзия (нарушение вкуса).

Редко: тремор, нарушение равновесия.

Частота неизвестна: церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных функций (нарушенная реакция), ощущение жжения, нарушения обоняния.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: зрительные нарушения, включая неясное зрение.

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Редко: нарушение слуха, шум в ушах.

Нарушение со стороны сердца

Нечасто: ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, учащенное сердцебиение, периферические отеки.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия, снижение ортостатического артериального давления, обморок.

Нечасто: гиперемия.

Редко: стеноз сосудов, недостаточная перфузия, васкулит.

Частота неизвестна: феномен Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: сухой, непродуктивный кашель, бронхит, синусит, диспноэ.

Нечасто: бронхоспазм, включая обострение астмы, заложенность носа.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: воспалительные реакции желудочно-кишечного тракта, нарушение пищеварения, желудочно-кишечный дискомфорт, диспепсия, диарея, тошнота, рвота.

Нечасто: панкреатит (были описаны редкие случаи летального исхода при приеме ингибиторов, повышение энзимов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боли желудочно-кишечного тракта, включая гастрит, непроходимость кишечника, сухость во рту).

Редко: глоссит.

Частота неизвестна: афтозный стоматит (воспалительные реакции ротовой полости).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение уровня энзимов печени и/или конъюгированного билирубина.

Редко: холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярное нарушение.

Частота неизвестна: острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (имели место единичные случаи фатального исхода).

1468Б-2020



Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, в том числе макулопапулёзная сыпь.

Нечасто: ангионевротический отек (в очень редких случаях обструкция верхних дыхательных путей может привести к летальному исходу), зуд, гипергидроз (усиленная потливость).

Редко: эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис.

Очень редко: светочувствительные реакции.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, мультиформная эритема, пузырьчатка, ухудшение течения псориаза, псориазоформный дерматит, пемфигоидные и лихеноидные экзантемы или энантемы, алоpecia.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: мышечные спазмы (мышечные судороги), миалгия.

Нечасто: артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление существующей протеинурии, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в крови.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: транзиторное снижение эрекции и полового влечения.

Частота неизвестна: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: боль в груди, усталость.

Нечасто: лихорадка (жар).

Редко: астения (слабость).

Дети

Безопасность рамиприла мониторировалась в рамках двух клинических испытаний, в которых участвовало 325 детей и подростков в возрасте от 2 до 16 лет. В то время как характер и тяжесть нежелательных реакций аналогичны таковым у взрослых пациентов, частота следующих нежелательных реакций выше у детской популяции:

- тахикардия, заложенность носа и ринит: «часто» ($> 1/100$, $< 1/10$) у детей и «нечасто» ($> 1/1,000$, $< 1/100$) у взрослых.
- Конъюнктивит: «часто» ($> 1/100$, $< 1/10$) у детей и «редко» ($> 1/10,000$, $< 1/1,000$) у взрослых.
- Тремор и крапивница: «нечасто» ($> 1/1,000$, $< 1/100$) у детей и «редко» (т.е. от $1/10,000$ до $< 1/100,000$) у взрослых).

Тем не менее, общий профиль безопасности рамиприла у детей существенно не отличается от такового у взрослых.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

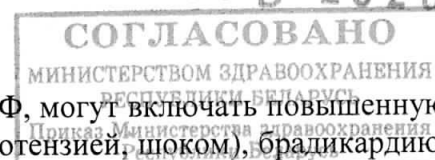
Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

1468Б-2020



4.9 Передозировка

Симптомы

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать повышенную периферическую вазодилатацию (сопровождаясь гипотензией, шоком), брадикардию, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность.

Лечение

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, лечение должно определяться характером и сроком назначения препарата, а также типом и тяжестью симптомов. Помимо общих мер, направленных на выведение рамиприла из организма (например, промывание желудка, назначение адсорбентов) и мер по восстановлению гемодинамически стабильного состояния, может потребоваться применение α_1 адренергических агонистов или ангиотензина II. Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, практически не диализируется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA05.

Механизм действия

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, является длительно действующим ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В плазме крови и тканях АПФ катализирует переход ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и расщепление активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и повышение активности брадикинина приводит к расширению сосудов и вносит свой вклад в кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла.

Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, в связи с этим рамиприл вызывает снижение секреции альдостерона.

Общий ответ на монотерапию ингибиторами АПФ ниже у темнокожих пациентов с гипертензией (популяция с низким уровнем ренина), чем у белых пациентов.

Фармакодинамическое действие

Гипотензивное действие

Прием рамиприла вызывает выраженное уменьшение сопротивления периферических артерий. Изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации, как правило, не наблюдается. Прием рамиприла вызывает у гипертензивных пациентов снижение артериального давления в положении "лежа" и "стоя" без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов заметный гипотензивный эффект наступает через 1-2 часа после приема внутрь однократной дозы. Максимальный эффект от однократной дозы достигается через 3-6 часов после приема внутрь. Гипотензивное действие однократной дозы обычно длится в течение 24 часов.

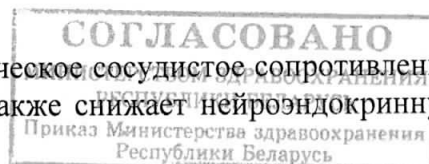
Максимальный гипотензивный эффект при непрерывном лечении рамиприлом, как правило, наступает через 3-4 недели. Было показано, что гипотензивный эффект при долгосрочной терапии сохраняется в течение 2 лет.

Резкое прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного обратного повышения артериального давления.

Сердечная недостаточность

Было показано, что, как и в случае традиционной терапии диуретиками и опциональными сердечными гликозидами, рамиприл эффективен у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации NYHA. Препарат обладает благоприятными эффектами на гемодинамику (снижает давление наполнения

1468Б-2020



левого и правого желудочков, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, повышает сердечный выброс и сердечный индекс), а также снижает нейроэндокринную активацию.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В плацебоконтролируемом клиническом исследовании (НОРЕ) рамиприл назначали в качестве профилактического средства в дополнение к стандартной терапии 9200 пациентам с повышенным кардиоваскулярным риском в результате сосудистых нарушений (например, ухудшение течения ИБС, облитерирующих заболеваний периферических артерий или наличие инсульта в анамнезе) или сахарного диабета, по крайней мере, с 1 дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, гипертензия, повышение общего холестерина крови, снижение уровня ЛПВП, курение). В этом исследовании было показано, что рамиприл существенно снижает частоту инфарктов миокарда, инсультов и смертельных исходов в результате кардиоваскулярных заболеваний.

Исследование НОРЕ: основные результаты

	Рамиприл	Плацебо	Относительный риск (доверительный интервал 95%)	p
	%	%		
Всего пациентов	n=4645	N=4652		
Первичные комбинированные ожидаемые клинические исходы	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Инфаркт миокарда	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Летальный исход от сердечно-сосудистого заболевания	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Инсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Вторичные ожидаемые клинические исходы				
Летальный исход от любой причины	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Потребность в реваскуляризации	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Госпитализация по причине нестабильной стенокардии	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	Не указано
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Осложнения, связанные с диабетом	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда

В исследование AIRE было включено более 2000 пациентов с преходящими/постоянными клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Лечение рамиприлом было начато через 3-10 дней после острого инфаркта миокарда. Исследование показало, что в период последующих наблюдений продолжительностью в среднем 15 месяцев, смертность среди пациентов, получавших рамиприл, составила 16,9%, а в группе пациентов, получавших плацебо, – 22,6% (снижение относительного риска – 27% (95% ДИ [11-40%])).

Нефропротекторные свойства

В исследовании MICRO-НОРЕ изучался эффект приема 10 мг рамиприла дополнительно к действующей схеме лечения в сравнении с плацебо у 3577 нормо- или гипертензивных пациентов 55 лет и старше (без верхнего ограничения по возрасту), большинство из

1468Б-2020

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

которых страдало диабетом 2 типа (по меньшей мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний).

Первичный анализ показал, что выраженная нефропатия развилась у 117 (6,5%) пациентов группы рамиприла и у 149 (8,4%) пациентов группы плацебо, что соответствует снижению относительного риска, равному 24%; 95% ДИ [3-40], $p=0,027$.

Многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование в параллельных группах (исследование REIN) было направлено на оценку эффекта лечения рамиприлом на частоту возникновения пониженной скорости гломерулярной фильтрации (СГФ), в исследование было включено 352 нормо- или гипертензивных пациентов (в возрасте от 18 до 70 лет), страдающих умеренной (средняя экскреция белка с мочой > 1 и < 3 г / 24 ч) или тяжелой протеинурией (> 3 г / 24 ч), вызванной хронической недиабетической нефропатией (эти две подгруппы были стратифицированы в начале исследования).

Основной анализ пациентов с наиболее тяжелой протеинурией (исследование для этой подгруппы было завершено преждевременно ввиду пользы в группе рамиприла) показал, что среднее снижение СГФ в месяц был ниже в группе рамиприла, чем в группе плацебо: 0,54 (0,66) в сравнении с -0,88 (1,03) мл/мин/месяц, $p = 0,038$. Таким образом, разница между группами составила 0,34 [0,03-0,65] мл/мин/месяц и около 4 мл/мин/год.

Вторичная комбинированная конечная точка исследования в виде удвоения исходного уровня концентрации сывороточного креатинина и/или терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) (потребность в гемодиализе или почечной трансплантации) была отмечена у 23,1% пациентов в группе рамиприла, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 45,5% ($p = 0.02$).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте: максимальное содержание рамиприла в плазме крови достигается в течение часа и составляет не менее 56% принятой дозы, практически не зависит от одновременного приёма пищи.

Биодоступность активного метаболита рамиприлата после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет 45%. После перорального приёма максимальная плазменная концентрация рамиприлата достигается через 2-4 ч. Постоянная плазменная концентрация рамиприлата после ежедневного приема обычных доз рамиприла достигается приблизительно на четвертый день лечения.

Распределение

Связь с белками – около 73% для рамиприла и около 56% для рамиприлата.

Биотрансформация

Рамиприл почти полностью превращается в рамиприлат, дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновую кислоту и глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Элиминация

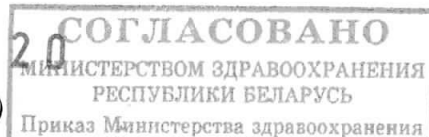
Выведение метаболитов осуществляется преимущественно почками.

Выведение рамиприлата осуществляется в несколько фаз. Ввиду активности рамиприлата, насыщаемого связывания с АПФ и слабой диссоциации с этим ферментом, конечная фаза выведения рамиприлата является длительной при очень низких его концентрациях в плазме.

При многократном приеме рамиприла один раз в день «эффективный» период полувыведения, важный с точки зрения дозирования, составлял 13-17 ч для дозировок 5-10 мг/мл, и более длительный – для меньших дозировок 1,25-2,5 мг/мл. Такое различие обусловлено прочным связыванием рамиприлата с АПФ.

В грудном молоке после единичного приема дозы препарата рамиприл и его метаболиты количественными методами не выявляются. Однако при многократном приеме эффект не известен.

1468 Б-2020



Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.2)

При нарушении почечной функции выведение рамиприлата почками снижено, почечный клиренс рамиприлата снижается пропорционально клиренсу креатинина. Это ведёт к увеличению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с интактными почками.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 4.2)

Снижение печёночной функции приводит к замедленному метаболизму рамиприла до рамиприлата и замедленному выведению рамиприлата, содержание рамиприла в плазме у таких пациентов повышено. Тем не менее, максимальное содержание рамиприлата у пациентов со сниженной функцией печени не отличается от максимального содержания, наблюдаемого у пациентов с нормальной функцией печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

У грызунов и собак не было выявлено острой токсичности при пероральном приеме рамиприла.

Исследования хронического перорального приема проводились на крысах, собаках и обезьянах. У всех трех видов были выявлены признаки сдвига концентраций электролитов плазмы и изменения гемограммы.

У собак и обезьян при приеме суточных доз в 250 мг/кг/сутки было выявлено выраженное увеличение юктагломерулярного аппарата, являвшегося следствием фармакодинамического действия рамиприла. Крысы, собаки и обезьяны без вредных последствий переносили суточные дозы в 2, 2,5, и 8 мг/кг/сутки соответственно.

Исследования репродуктивной токсичности на мышах, кроликах и обезьянах не выявили тератогенных свойств.

У самцов и самок крыс не было отмечено снижения фертильности.

Введение рамиприла самкам крыс период внутриутробного развития и лактации вызывал необратимое поражение почек (дилатация почечной лоханки) у потомства при суточных дозах 50 мг/кг массы тела и выше.

Обширные мутагенные исследования с использованием нескольких тестовых систем не выявили признаков того, что рамиприл обладает мутагенными либо генотоксическими свойствами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный, гипромеллоза (2910), натрия крахмалгликолят (тип А), натрия гидрокарбонат, натрия стеарила фумарат, целлюлоза микрокристаллическая (102).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 2,5 мг: по 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток

1468Б-2020

СОГЛАСОВАНО

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

или по две контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Дозировка 5 мг: по 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной и фольги алюминиевой. По три или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток; по две или четыре контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток с листком-вкладышем в пачке из картона.

Дозировка 10 мг: по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки полимерной и фольги алюминиевой. По три или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении

Нет особых требований к утилизации.

Остатки лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а, к. 301.

Тел./факс: (01774)-53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА