

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД РБ
6337 - 2018

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АМПРИЛАН® таблетки 1,25 мг; 2,5 мг; 5 мг; 10 мг
Ramipril



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит 1,25 мг; 2,5 мг; 5 мг; 10 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества с известным действием:

Для дозировки	1,25 мг	2,5 мг	5 мг	10 мг
Лактоза/табл	75,53 мг	150,86 мг	91,65 мг	183,54 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Амприлан таблетки 1,25 мг: овальные, плоские таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями, без оболочки.

Амприлан таблетки 2,5 мг: овальные, плоские таблетки светло-желтого цвета со скошенными краями, без оболочки.

Амприлан таблетки 5 мг: овальные, плоские таблетки розового цвета с видимыми вкраплениями, со скошенными краями, без оболочки.

Амприлан таблетки 10 мг: овальные, плоские таблетки белого или почти белого цвета со скошенными краями, без оболочки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Артериальная гипертензия
- Сердечно-сосудистая профилактика: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с:
 - проявлением атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульт или заболевания периферических сосудов в анамнезе) или
 - сахарным диабетом с, по крайней мере, одним из сердечно-сосудистых факторов риска (см. раздел 5.1)
- Заболевания почек
 - при начальной стадии диабетической клубочковой нефропатии (характеризующейся наличием микроальбуминурии)
 - при проявлении явной диабетической клубочковой нефропатии (характеризующейся наличием макропротеинурии) с, по крайней мере, одним из сердечно-сосудистых факторов риска (см. раздел 5.1)
 - при проявлении недиабетической клубочковой нефропатии (характеризующейся наличием макропротеинурии ≥ 3 г/день) (см. раздел 5.1)
- Симптоматическая сердечная недостаточность
- Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда: снижение смертности в острой фазе инфаркта миокарда у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при назначении через > 48 часов после острого инфаркта миокарда.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

01.04.2022

Стр 1 из 19



ВзрослыеПациенты, принимающие диуретики

В начале лечения препаратом Амприлан может развиваться гипотония у пациентов, временно принимающих диуретики. Следовательно, следует соблюдать осторожность в связи с возможной нехваткой соли или жидкости в организме пациента. При возможности лечение диуретиком должно быть прекращено за 2-3 дня до начала терапии Амприланом (см. раздел 4.4). Если у пациентов с артериальной гипертензией лечение диуретиками не прекращено, терапия Амприланом должна начинаться с дозировки 1,25 мг. Следует наблюдать за функцией почек и плазменным уровнем калия. Последующие дозы Амприлана должны быть скорректированы в зависимости от целевого уровня артериального давления.

Артериальная гипертензия

Доза должна подбираться индивидуально в зависимости от профиля пациента (см. раздел 4.4) и контроля артериального давления.

Амприлан может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными лекарственными средствами (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Начальная доза

Терапию Амприланом следует начинать постепенно, с начальной рекомендованной дозы 2,5 мг в сутки.

У пациентов с высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после первой дозы может наблюдаться чрезмерное снижение давления. Данным пациентам рекомендовано начинать лечение под контролем врача с дозировки 1,25 мг (см. раздел 4.4)

Титрование и поддерживающая доза

Доза может быть удвоена в интервале от двух до четырех недель с целью постепенного достижения целевого уровня артериального давления; максимально допустимая доза 10 мг в сутки. Как правило, дозу принимают один раз в день.

Сердечно-сосудистая профилактикаНачальная доза

Рекомендуемая начальная доза Амприлана 2,5 мг один раз в сутки.

Титрование и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозировка должна увеличиваться постепенно. Рекомендовано удвоение дозы после 1 или 2 недель терапии и после следующих 2 или 3 недель – увеличение поддерживающей дозы до 10 мг один раз в сутки.

См. также режим дозирования у пациентов, принимающих диуретики.

Лечение заболеваний почекПациенты с сахарным диабетом и микроальбуминуриейНачальная доза

Рекомендуемая начальная доза Амприлана 1,25 мг один раз в сутки.

Титрование и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозировка должна быть увеличена постепенно. Рекомендовано удвоение суточной дозы до 2,5 мг после 2 недель терапии и затем до 5 мг в течение следующих 2 недель.

Пациенты с сахарным диабетом и хотя бы одним из сердечно-сосудистых факторов рискаНачальная доза

Рекомендуемая начальная доза Амприлана 2,5 мг один раз в сутки.

Титрование и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозировка должна быть увеличена постепенно. Рекомендовано удвоение дозы после 1 или 2 недель терапии до 5 мг и затем до 10 мг после и в течение следующих 2 или 3 недель. Максимально допустимая доза 10 мг в сутки.

Пациенты с недиабетической нефропатией, характеризующейся макропротеинурией ≥ 3 г/день

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза Амприлана 1,25 мг один раз в сутки.

Титрование и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозировка должна быть увеличена постепенно. Рекомендовано удвоение дозы после 2 недель терапии до 2,5 мг и затем до 5 мг в течение следующих 2 недель.

Симптоматическая сердечная недостаточность

Начальная доза

Для пациентов, стабилизированных терапией диуретиками, рекомендуемая начальная доза Амприлана 1,25 мг один раз в сутки.

Титрование и поддерживающая доза

Доза Амприлана должна быть подобрана путем удвоения каждую неделю или две до максимальной суточной дозы 10 мг в сутки. Предпочтительнее разделить суточную дозу на два приема.

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда и сердечной недостаточности

Начальная доза

Через 48 часов после инфаркта миокарда для клинически и гемодинамически стабильных пациентов начальная доза составляет 2,5 мг два раза в день в течение трех дней. Если начальная доза 2,5 мг плохо переносится, должна быть назначена доза 1,25 мг два раза в день в течение 2 дней и с дальнейшим увеличением до 2,5 мг и 5 мг два раза в день. Если доза не может быть увеличена до 2,5 мг два раза в день, лечение должно быть отменено.

См. также режим дозирования у пациентов, принимающих диуретики.

Титрование и поддерживающая доза

Суточная доза должна быть увеличена путем удвоения дозы с интервалом 1-3 дня до 5 мг два раза в сутки.

При возможности необходимо разделять суточную дозу на два приема.

Если доза не может быть увеличена до 2,5 мг два раза в день, лечение должно быть отменено.

Достаточный клинический опыт лечения пациентов с тяжелой (NYHA IV) сердечной недостаточностью сразу после инфаркта миокарда отсутствует. В случае принятия решения о назначении терапии таким пациентам, рекомендуется начинать лечение с 1,25 мг один раз в сутки, при этом увеличение дозы следует проводить с особой осторожностью.

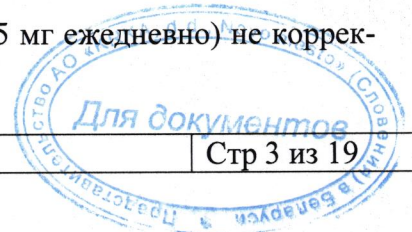
Особые категории пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Суточная доза у пациентов с нарушением функции почек подбирается в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 5.2):

- если клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин, то начальную дозу (2,5 мг ежедневно) не корректируют. Максимальная суточная доза 10 мг;
- если клиренс креатинина 30-60 мл/мин, то начальную дозу (2,5 мг ежедневно) не корректируют. Максимальная суточная доза 5 мг;

ОТВЕД
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



- если клиренс креатинина 10-30 мл/мин, то начальная доза составляет 1,25 мг ежедневно, а максимальная суточная доза - 5 мг;

- у пациентов с гипертонией, подвергнутых гемодиализу: рамиприл плохо диализируется; начальная доза - 1,25 мг ежедневно, максимальная суточная доза - 5 мг; препарат необходимо принимать через несколько часов после гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 5.2)

Пациентам с нарушением функции печени лечение Амприланом следует начинать только под наблюдением врача, максимальная суточная доза 2,5 мг.

Пожилые люди

Начальные дозы должны быть ниже и увеличиваться постепенно из-за риска возникновения побочных эффектов, особенно у очень старых и слабых пациентов. Следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы до 1,25 мг.

Применение у детей

Амприлан не рекомендуется применять детям и подросткам младше 18 лет из-за недостаточных данных по безопасности и эффективности (доступные данные представлены в разделах 4.8, 5.1, 5.2 и 5.3, однако рекомендации по дозировке не могут быть сделаны).

Способ применения

Для приема внутрь.

Амприлан рекомендуется принимать каждый день в одно и то же время.

Таблетку глотают целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством жидкости. Препарат принимают независимо от приема пищи, т.к. пища не влияет на биодоступность (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу, любому другому ингредиенту препарата (см. раздел 6.1) или другим ингибиторам АПФ;
- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или вследствие приема ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II);
- Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженной поверхностью (см. раздел 4.5);
- Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки;
- Второй и третий trimestры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- Пациенты с гипотензией или в нестабильном гемодинамическом состоянии;
- Одновременное применение Амприлана с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.5 и 5.1).
- Одновременный прием с комбинацией лекарственных средств сакубитрил / валсартан. Не следует начинать прием лекарственного средства Амприлан ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрил / валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Специфические популяции

Беременность

Ингибиторы АПФ, такие как Амприлан, или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) не должны назначаться во время беременности. Пациентам, планирующим беременность, рекомендуется заменить терапию ингибиторами АПФ на альтернативную терапию с установленным профилем безопасности. Если беременность наступает во время лечения, препарат должен быть немедленно отменен и заменен препаратом другого класса. (см. разделы 4.3. и 4.6).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с риском гипотензииПациенты с высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

У пациентов с высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы существует риск резкого падения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие действия ингибиторов АПФ (иАПФ), особенно в случае, когда ингибиторы АПФ или сопутствующие диуретики принимаются в первый раз или впервые в увеличенной дозе.

Значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может возникнуть, и может потребоваться медицинское наблюдение, включая контроль артериального давления, у пациентов со следующими заболеваниями:

- тяжелой артериальной гипертензией;
- декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- гемодинамическим затруднением притока или оттока из левого желудочка (например, стеноз аортального или митрального клапана);
- односторонним стенозом почечной артерии и со второй функционирующей почкой;
- развивающимся или существующим недостатком соли и жидкости (в том числе у пациентов, принимающих диуретики);
- циррозом печени и/или асцитом;
- при серьезных хирургических вмешательствах или во время анестезии лекарственными средствами, вызывающими гипотонию.

Перед началом лечения рекомендуется устранить дегидратацию пациента, гиповолемию или солевую недостаточность (у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие действия должны быть тщательно оценены во избежание риска объемной перегрузки).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискирена увеличивает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена не может быть рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случаях, когда совместное применение абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Преходящая или постоянная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.

Пациенты с риском ишемии сердца или ишемии головного мозга при острой гипотензии.

На начальном этапе лечения требуется специальное медицинское наблюдение.

Пожилые пациенты

См. раздел 4.2.

Хирургические вмешательства

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

Контроль функции почек

Во время лечения и до его начала необходимо контролировать функцию почек и корректировать дозировку, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с нарушением функции почек (см. раздел 4.2). Существует риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после почечной трансплантации.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ангионевротический отек

Сообщалось о развитии ангионевротического отека у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрил/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрил/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы рамиприла. Лечение рамиприлом не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрил/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышенному риску ангионевротического отека (например, отечность дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания). Следует проявлять осторожность при применении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вильдаглиптина у пациента, уже принимающего ингибиторы АПФ.

При возникновении ангионевротического отека лечение Амприланом необходимо прекратить.

Неотложная терапия должна быть начата незамедлительно. Пациент должен находиться под наблюдением, по крайней мере, от 12 до 24 часов до полного исчезновения симптомов. Сообщалось об ангионевротическом отеке у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая Амприлан (см. раздел 4.8). У пациентов возникали абдоминальные боли (с/без тошноты или рвоты).

Анафилактические реакции при десенсибилизации

Вероятность возникновения и тяжесть проявления анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается при применении ингибиторов АПФ. Необходимо рассмотреть возможность прекращения лечения Амприланом до проведения десенсибилизации.

Мониторинг электролитов: Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они подавляют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Риск развития гиперкалиемии возникает у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте > 70 лет, с неконтролируемым сахарным диабетом и у тех, кто принимает соли калия, калийсодержащие диуретики или приём других лекарственных средств, способных приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина), или при таких состояниях, как обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать уровень калия в сыворотке и функцию почек (смотрите раздел 4.5).

Мониторинг электролитов: Гипонатриемия

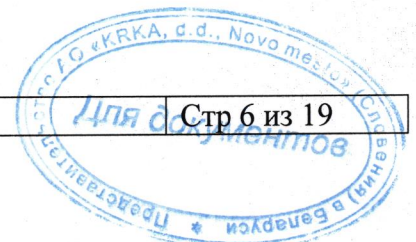
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) и последующая гипонатриемия наблюдались у некоторых пациентов, принимавших рамиприл. Рекомендуются регулярно контролировать уровень натрия в сыворотке у пожилых людей и у других пациентов с риском гипонатриемии.

Нейтропения / агранулоцитоз

01.04.2022

Стр 6 из 19

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Редко наблюдались нейтропения / агранулоцитоз, так же как тромбоцитопения и анемия, подавление деятельности костного мозга. Рекомендуется мониторинг количества лейкоцитов для предотвращения лейкопении. Более тщательное наблюдение рекомендовано в начальной фазе лечения пациентам с нарушениями функции почек, сопровождающимися коллагенозами (например, эритематозная волчанка или склеродермия) и при применении лекарственных средств, вызывающих изменения в картине крови (см. раздел 4.5 и 4.8).

Этнические различия

Ангионевротический отек вследствие применения ингибиторов АПФ чаще возникает у чернокожих пациентов. Применение ингибиторов АПФ для снижения артериального давления, включая рамиприл, может быть менее эффективным у чернокожих пациентов (т.к. в данной популяции чаще встречаются пациенты, страдающие артериальной гипертензией с низким уровнем ренина).

Кашель

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, отмечалось наличие сухого, непродуктивного, постоянного кашля, исчезающего после прекращения терапии. Ингибиторы АПФ, вызывающие кашель, могут рассматриваться в качестве дополнительной дифференциальной диагностики кашля.

Дополнительная информация о некоторых вспомогательных веществах препарата

Амприлан содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции применение Амприлана не рекомендуется.

Это лекарственное средство содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в дозе, т.е. практически «без-натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой побочных эффектов, таких как гипотония, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

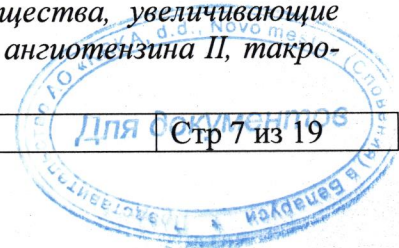
Комбинации противопоказаны

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрил / валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Экстракорпоральное лечение, приводящее к контакту крови с отрицательно заряженной поверхностью, такое как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилонитрильные мембраны) и низкая плотность афереза липопротеинов с сульфатом декстрана повышают риск развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). При необходимости данного лечения необходимо рассмотреть возможность использования мембран для диализа другого типа или другой класс гипотензивных препаратов.

Меры предосторожности при использовании

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие вещества, увеличивающие плазменный уровень калия (в том числе антагонисты рецепторов ангиотензина II, та크ролимус, циклоспорин).



Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих рамиприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или заменители калийсодержащих солей могут привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении рамиприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому комбинация рамиприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. В случае, когда показан совместный прием данных препаратов, применение лекарственных средств должно быть с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Циклоспорин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина. Рекомендуется проводить контроль уровня калия в сыворотке крови.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется проводить контроль уровня калия в сыворотке крови.

Триметоприм, в т.ч. в фиксированной комбинации с сульфаметоксазолом: Повышенная частота гиперкалиемии наблюдалась у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и триметоприм, в том числе с фиксированной комбинацией с сульфаметоксазолом.

Антигипертензивные препараты (например, диуретики) и другие вещества, снижающие артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, острое потребление алкоголя, баклофен, альфузозин, доксazosин, празозин, тамсулозин, terazолин): Возможен риск развития гипотензии (см. раздел 4.2).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например, изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), снижающие антигипертензивный эффект Амприлана: Рекомендуется контроль артериального давления.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут изменить количество клеток крови: Повышенная вероятность гематологических реакций (см. раздел 4.4).

Соли лития: Ингибиторы АПФ могут уменьшать выведение лития, вследствие чего увеличивается его токсичность. Необходимо контролировать уровень лития.

Антидиабетические препараты, включая инсулин: Могут возникать гипогликемические реакции. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты и ацетилсалициловая кислота: Может наблюдаться снижение антигипертензивного эффекта Амприлана. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может повышать риск нарушения функции почек и увеличивать уровень калия в сыворотке.

Ингибиторы mTOR или ингибиторы DPP-IV: повышенный риск ангионевротического отека возможен у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, такие как ингибиторы

mTOR (например, темсиrolimus, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Следует проявлять осторожность при начале терапии (см. раздел 4.4).

Ингибиторы непрямого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ): сообщалось о повышенном риске ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора АПФ, такого как ралексидотрил (см. раздел 4.4).

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Амприлан, как и другие ингибиторы АПФ, не рекомендуется принимать во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4) и противопоказано принимать во время второго и третьего триместров беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Заключительных эпидемиологических данных о риске тератогенности вследствие приема ингибиторов АПФ в первый триместр беременности нет; однако нельзя исключать небольшое увеличение риска. Если пациентка планирует беременность, лечение ингибиторами АПФ необходимо прекратить и заменить на другое лечение гипертензии с более безопасным профилем для беременности. Если беременность наступает во время лечения, препарат должен быть немедленно отменен и заменен препаратом другого класса.

Применение ингибиторов АПФ/АПА во время второго и третьего триместра беременности может вызвать фетотоксичность (угнетение функции почек, олигогидрамнион, тяжелая гипоплазия костей черепа) и неонатальную интоксикацию (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. также раздел 5.3 «Данные доклинической безопасности»). Если ингибиторы АПФ принимались во время второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны быть тщательно обследованы на наличие гипотензии, олигурии и гиперкалиемии (см. также разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Поскольку нет достаточной информации о применении рамприла во время грудного вскармливания (см. раздел 5.2), Амприлан не рекомендуется использовать. Предпочтительно назначить альтернативное лечение с установленным профилем безопасности во время грудного вскармливания, особенно при кормлении недоношенного или новорожденного ребенка.

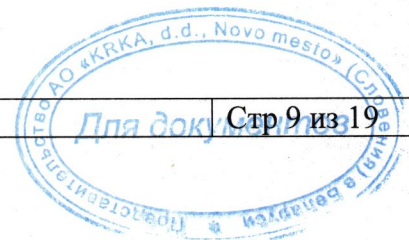
4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и, следовательно, представляют собой риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении транспортным средством или оборудованием).

Такие эффекты наиболее вероятны в начале лечения или при смене препарата. После приема первой дозы и последующем ее увеличении не рекомендуется управлять автомобилем или работать с техникой в течение нескольких часов.

4.8 Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. 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 определить невозможно).



В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости. Частота побочных эффектов представлена отдельно для систем органов:

	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Эозинофилия	Снижение количества лейкоцитов (включая нейтропению и агранулоцитоз), эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов		Недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь			Анафилактические или анафилактоидные реакции, увеличение количества антинуклеарных антител
<i>Эндокринные нарушения</i>					Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH)
<i>Нарушения со стороны метаболизма и питания</i>	Повышение уровня калия в крови	Анорексия, снижение аппетита			Снижение уровня натрия в крови
<i>Психические нарушения</i>		Подавленное настроение, беспокойство, нервозность, возбужденность, расстройство сна, в том числе сонливость	Спутанность сознания		Нарушения внимания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезия, агевзия, дисгевзия	Тремор, нарушение равновесия		Церебральная ишемия, включая ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, психомоторное нарушение, нарушение навыков, чув-

					ство жжения, паросмия
Нарушения со стороны зре- ния		Зрительные рас- стройства, вклю- чая нечеткость зрения	Конъюнктивит		
Нарушения со стороны орга- на слуха и ла- биринта			Нарушение слуха, звон в ушах		
Нарушения со стороны серд- ца		Миокардиальная ишемия, включая стенокардию или инфаркт миокар- да, тахикардию, аритмию, ощущение серд- цебиения, пери- ферические отеки			
Нарушения со стороны сосу- дов	Гипотен- зия, сниже- ние орто- статическо- го кровяно- го давле- ния, обмо- рок	Гиперемия	Стеноз сосу- дов, гипопер- фузия, васку- лит		Синдром Рейно
Нарушения со стороны ды- хательной си- стемы, орга- нов грудной клетки и сре- достения	Сухой ще- кочущий кашель, бронхит, синусит, одышка	Бронхоспазм, включая астму, заложенность но- са			
Желудочно- кишечные нарушения	Желудоч- но- кишечные воспаления, расстрой- ства пище- варения, диском- форт в жи- воте, дис- пепсия, диарея, тошнота, рвота	Панкреатит (были зарегистрированы случаи со смер- тельным исходом связанные с при- емом ингибиторов АПФ), повыше- ние уровня пан- креатических ферментов, ан- гионевротический отек тонкой киш- ки, боль в верхней части живота, включая гастрит, запор, сухость во рту	Глоссит		Афтозный сто- матит

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Увеличение уровня печеночных ферментов и/или билирубин связанных	Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные повреждения		Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (зарегистрирован исключительный случай со смертельным исходом)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, в частности макулопапулезная	Ангионевротический отек; В исключительных случаях обструкция дыхательных путей, вызванная ангиодистрофией, может иметь летальный исход; зуд, гипергидроз	Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис	Реакции светочувствительности	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигOID или лихеноидная экзантема или энантема, алоpecia
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы, миалгия	Артралгия			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение диуреза, ухудшение предшествующей протеинурии, повышение уровня мочевины и креатинина в крови			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Обратимая эректильная импотенция, снижение либидо			Гинекомастия

01.04.2022

Стр 12 из 19

Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в груди, усталость	Лихорадка	Астения	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--	-------------------------	-----------	---------	---

Педиатрическая популяция

Безопасность рамиприла мониторировалась у 325 детей и подростков в возрасте 2-16 лет в двух клинических испытаний. Несмотря на то, что характер и тяжесть побочных эффектов схожи с таковыми у взрослых, частота у детей выше:

- Тахикардия, заложенность носа и насморк: часто (то есть от 1/100 до <1/10) в педиатрии и нечасто (то есть от $\geq 1/1000$ до <1/100) у взрослых.
- Конъюнктивит: часто (то есть $\geq 1/100$ до <1/10) в педиатрии, в то время как редко (то есть $\geq 1/10000$ до <1/1000) у взрослых.
- Тремор и крапивница: нечасто (то есть $\geq 1/1000$ до <1/100) в педиатрической популяции, в то время как редко (то есть $\geq 1/10000$ до <1/1000) у взрослых.

Общий профиль безопасности для рамиприла у детей не отличается существенно от профиля безопасности 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

Эл. Почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы: Симптомы, ассоциированные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать чрезмерную периферическую вазодилатацию (выраженная артериальная гипотензия, шок), брадикардию, нарушение водно-электролитного баланса, острую почечную недостаточность.

Лечение: Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Предлагаемые меры: первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), восстановление гемодинамической стабильности, введение альфа-1-адренергических агонистов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, почти не гемодиализируется.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. Код АТХ [C09AA05].

Механизм действия

01.04.2022

Стр 13 из 19



Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, ингибирует фермент дипептидилкарбокси-
пептидазу I (синонимы: ангиотензинпревращающий фермент, киназа II). В плазме и ткани
этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активное сосудосуживающее ве-
щество ангиотензин II, а также расщепление вазодилататора брадикинина. Снижение обра-
зования ангиотензина II и ингибирование расщепления брадикинина приводит к вазодила-
тации.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат вызывает снижение секреции альдостерона. Общий ответ на монотерапию ингибитором ангиотензин-превращающего фермента был ниже у темнокожих пациентов с гипертонической болезнью (популяция с низким уровнем ренина), чем у белых пациентов.

Фармакодинамические эффекты

Антигипертензивные свойства:

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 антигипертензивный эффект при лечении рамиприлом достигается через 3-4 недели и поддерживается при длительной терапии продолжительностью 2 года. Резкое прекращение применения рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления.

Сердечная недостаточность:

Как в случае с традиционной терапией диуретиками и опциональными сердечными гликозидами, рамиприл показал эффективность у пациентов с сердечной недостаточностью II – IV функциональных классов по классификации NYHA. Препарат благоприятно воздействует на гемодинамику (снижает давление наполнения левого и правого желудочков, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, повышает сердечный выброс и сердечный индекс), а также снижает нейроэндокринную активацию.

Клинические эффекты и безопасность

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании (НОРЕ) рамиприл использовался в качестве профилактического средства в дополнение к стандартной терапии 9200 пациентам с повышенным кардиоваскулярным риском в результате сосудистых нарушений (например, обострения ИБС, облитерирующих заболеваний периферических артерий или наличие инсульта в анамнезе) или сахарного диабета, с хотя бы одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, гипертензия, повышение общего холестерина крови, снижение уровня ВПЛ, курение). Данное исследование продемонстрировало, что рамиприл существенно снижает частоту инфарктов миокарда, инсультов и смертельных исходов в результате кардиоваскулярных заболеваний.

Основные результаты исследования НОРЕ

	Рамиприл	Плацебо	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
	%	%		
Всего пациентов	n = 4645	n = 4652		
Первичные комбинирован- ные клинические исходы	14,0	17,8	0,78 (0,70–0,86)	< 0,001
<i>Инфаркт миокарда</i>	<i>9,9</i>	<i>12,3</i>	<i>0,80 (0,70–0,90)</i>	<i>< 0,001</i>

Смертельный 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				
Смерть от любой причины	10,4	12,2	0,84(0,75–0,95)	0,005
Необходимость 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)	NS
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

Исследование MICRO-HOPE, подисследование HOPE, изучало эффект добавления рамиприла 10 мг к действующей схеме лечения в сравнении с плацебо у 3577 пациентов старше 55 лет (без верхнего предела возраста), при этом большинство имели диабет 2 типа (и другой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний), нормотонзивную или гипертоническую болезнь.

Первичный анализ показал, что у 117 (6,5%) участников, принимавших рамиприл, и 149 (8,4%) плацебо развилась явная нефропатия, что соответствует RRR 24%; 95% ДИ [3-40], $p = 0,027$.

Исследование REIN, мультицентровая рандомизированная двойная слепая параллельная группа, плацебо-контролируемое исследование, направленное на оценку эффекта рамиприла на скорость снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у 352 пациентов с нормальным артериальным давлением или с гипертонической болезнью (18-70 лет), страдающих легкой (т.е. средняя экскреция белка с мочой > 1 и < 3 г / 24 ч) или тяжелой протеинурией (≥ 3 г / 24 ч) по причине хронической недиабетической нефропатии. Обе субпопуляции были в начале исследования разделены.

Основной анализ пациентов с наиболее тяжелой протеинурией (группа преждевременно разбита из-за пользы в группе рамиприла) показал, что средняя частота снижения СКФ в месяц была ниже при применении рамиприла, чем при использовании плацебо; -0,54 (0,66) против -0,88 (1,03) мл / мин / месяц, $p = 0,038$. Межгрупповое различие, таким образом, составляло 0,34 [0,03-0,65] в месяц и около 4 мл / мин / год; 23,1% пациентов в группе рамиприла достигли комбинированной вторичной конечной точки удвоения концентрации креатинина в сыворотке и / или терминальной стадии почечной недостаточности (потребность в диализе или трансплантации почек) против 45,5% в группе плацебо ($p = 0,02$).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): два масштабных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и в сочетании с Ramipril Global Endpoint Trial)) и VA NEPHRON-D («Нефропатия при диабете у ветеранов») изучили применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецептора ангиотензина II.

ONTARGET - исследование, проведенное у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или цереброваскулярными заболеваниями, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками повреждения органов. VA NEPHRON D - исследование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали какого-либо значительного положительного эффекта на почечные и / или сердечно-сосудистые исходы и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или гипотонии по

сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства, эти результаты также важны для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II следует использовать одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoint) - исследование, целью которого было проверить преимущества добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецептора ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или и то, и другое. Исследование было прекращено преждевременно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт были как в группе алискирена, так и в группе плацебо, а побочные эффекты и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

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 последующего наблюдения в течение 15 месяцев смертность среди пациентов, получавших рамиприл, составила 16,9%, а в группе плацебо – 22,6% (снижение относительного риска – 27% (95% ДИ (11 – 40%))).

Педиатрическая популяция

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 244 педиатрических пациентов с артериальной гипертензией (73% первичной гипертензии) в возрасте 6-16 лет пациенты получали либо низкую дозу, либо среднюю дозу, либо высокую дозу рамиприла для достижения плазменной концентрации рамиприлата, соответствующую диапазону доз для взрослых 1,25 мг, 5 мг и 20 мг на основании массы тела. Через 4 недели рамиприл оказался неэффективным в конечной точке снижения систолического артериального давления, но снизил диастолическое артериальное давление при приеме самой высокой дозы. Как средние, так и высокие дозы рамиприла показали значительное снижение систолического и диастолического артериального давления у детей с подтвержденной гипертензией.

Этот эффект не наблюдался в 4-недельном дозозависимом рандомизированном двойном слепом исследовании у 218 педиатрических больных в возрасте 6-16 лет (75% первичной гипертензии), где как диастолическое, так и систолическое артериальное давление умеренно снижались, но не было статистически значимого возвращения к базовому уровню во всех трех испытанных дозах, низкая доза (0,625-2,5 мг), средняя доза (от 2,5 мг до 10 мг) или высокая доза (от 5 мг до 20 мг) рамиприла при расчете на массу тела. Рамиприл не имел линейного дозозависимого ответа в изучаемой педиатрической популяции.

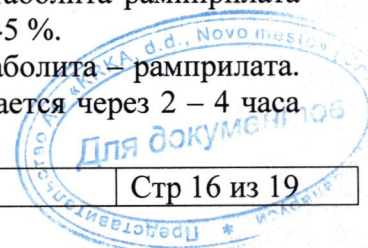
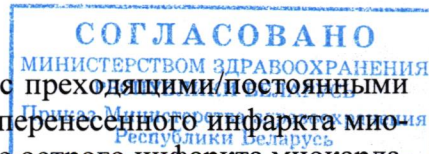
5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика и метаболизм

Абсорбция

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не замедляет всасывание. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1 час. Значение абсорбции не менее 56 % и существенно не зависит от наличия пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после приема внутрь рамиприла в дозировке 2,5 мг и 5 мг составляет 45 %.

Рамиприл метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – рамприлата. Максимальная концентрация рамиприлата в сыворотке крови достигается через 2 – 4 часа после приема, равновесная концентрация – к 4 дню приема препарата.



Распределение

Около 73 % рамиприла и 56 % рамиприлата связываются с белками плазмы крови.

Метаболизм

Рамиприл почти полностью метаболизируется в рамиприлат и дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновые кислоты и глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Выведение

Выведение метаболитов осуществляется главным образом почками.

Плазменные концентрации рамиприлата снижаются полифазным образом. Благодаря сильному связыванию с ангиотензин-превращающим ферментом и медленной диссоциации с ферментом, рамиприлат обладает пролонгированной терминальной стадией выведения при низких плазменных концентрациях.

Период полувыведения рамиприлата после назначения терапевтической дозы составляет 13 – 17 часов для дозировок 5-10 мг и более длителен для дозировок 1,25-2,5 мг. Такое различие обусловлено прочным связыванием рамиприлата с АПФ.

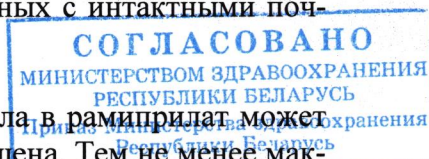
Исследования не выявили экскреции препарата с молоком при однократном применении, однако эффекты многократного применения еще не изучены.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.2)

При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина. Это ведет к увеличению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у больных с интактными почками.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 4.2)

У пациентов с печеночной недостаточностью метаболизм рамиприла в сыворотке крови повышается. Тем не менее максимальное содержание рамиприлата у пациентов со сниженной функцией печени не отличается от максимального содержания, наблюдаемого у пациентов с нормальной функцией печени.



Лактация

При однократном пероральном приеме рамиприла в дозе 10 мг уровень в грудном молоке не определялся. Однако эффект при многократном приеме неизвестен.

Дети и подростки

Фармакокинетический профиль рамиприла изучался у 30 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 16 лет с массой тела > 10 кг. При дозах 0,05–0,2 мг / кг рамиприл быстро и интенсивно метаболизировался до рамиприлата. Пиковые концентрации рамиприлата в плазме наблюдались в течение 2–3 часов. Клиренс рамиприлата сильно коррелировал с логарифмом массы тела ($p < 0,01$), а также дозой ($p < 0,001$). Клиренс и объем распределения увеличиваются с увеличением возраста детей для каждой группы доз. Доза 0,05 мг / кг у детей достигла уровней воздействия, сопоставимых с таковыми у взрослых, получавших 5 мг рамиприла. Доза 0,2 мг / кг у детей привела к тому, что уровни воздействия были выше максимальной рекомендованной дозы 10 мг в день для взрослых.

5.3 Данные доклинической безопасности

При пероральном приеме рамиприла у грызунов и собак не было выявлено острой токсичности.

Исследования хронического перорального приема проводилось 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/сут было выявлено выраженное увеличение юктагломерульного аппарата, являвшееся следствием фармакодинамического

действия рамиприла. Крысы, собаки и обезьяны без вредных последствий переносили суточные дозы в 2, 2,5 и 8 мг/кг/сут соответственно.

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

У самцов и самок крыс не было замечено снижение фертильности.

Введение рамиприла самкам крыс в 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 ингредиенты: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500), натрия стеарилфумарат.

В состав таблеток 2,5 мг дополнительно входит пигментная смесь PB22886 Желтый (лактозы моногидрат, железа оксид желтый (E172)).

В состав таблеток 5 мг дополнительно входит пигментная смесь PB24899 Розовый (лактозы моногидрат, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172))

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года



6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от влаги месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 таблеток в блистере (ламинированная ОПА/алюминий/ПВХ фольга, алюминиевая фольга). 2 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

10 таблеток в блистере (ламинированная ОПА/алюминий/ПВХ фольга, алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

01.04.2022

Стр 18 из 19



По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

