

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амприлан, 1,25 мг, таблетки

Амприлан, 2,5 мг, таблетки

Амприлан, 5 мг, таблетки

Амприлан, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рамиприл.

Амприлан, 1,25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1,25 мг рамиприла.

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

Амприлан, 2,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг рамиприла.

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

Амприлан, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг рамиприла.

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

Амприлан, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг рамиприла.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Амприлан, 1,25 мг, таблетки

Овальные, плоские таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

Амприлан, 2,5 мг, таблетки

Овальные, плоские таблетки светло-желтого цвета с фаской.

Амприлан, 5 мг, таблетки

Овальные, плоские таблетки розового цвета с фаской, с видимыми вкраплениями.

Амприлан, 10 мг, таблетки

Овальные, плоские таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амприлан показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК)).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности, в комбинации с диуретиками).
- Диабетическая нефропатия или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в т. ч. с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией.
- Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:
 - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование;
 - у пациентов с инсультом в анамнезе;
 - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий в анамнезе;
 - у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего холестерина (ОХс), снижение плазменных концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), курение).
- Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (с 2 по 9 сутки) после острого инфаркта миокарда (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Лечение препаратом Амприлан обычно является длительным, и его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом.

Если не назначается иначе, то при нормальной функции почек и печени рекомендуются представленные далее режимы дозирования.

Артериальная гипертензия (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и БМКК)

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

В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг в сутки при недостаточной антигипертензивной эффективности суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности, диуретиков или БМКК.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (в составе комбинированной терапии, в частности, в комбинации с диуретиками)

Рекомендованная начальная доза – 1,25 мг 1 раз в сутки. В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию доза может увеличиваться.

Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1–2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, она может применяться как однократно в сутки, так и делиться на два приема.

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

Диабетическая нефропатия или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в т. ч. с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией

Рекомендованная начальная доза – 1,25 мг 1 раз в сутки.

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

Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

Рекомендованная начальная доза – 2,5 мг 1 раз в сутки.

В зависимости от переносимости препарата Амприлан пациентом дозу можно постепенно увеличивать.

Рекомендуется удвоить дозу через 1 неделю лечения, а в течение следующих 3-х недель лечения увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

Применение дозы, превышающей 10 мг в сутки, в контролируемых клинических исследованиях изучено недостаточно. Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно.

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

Начальная доза

Лечение может быть начато не ранее чем через 48 часов от момента инфаркта миокарда (предпочтительно с 2 по 9 сутки заболевания) у клинически и гемодинамически стабильных пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Рекомендованная начальная доза рамиприла составляет 2,5 мг два раза в сутки (утром и вечером).

После приема первой дозы пациент должен находиться под врачебным наблюдением не менее двух часов или же не менее одного часа после стабилизации АД. При непереносимости первой дозы рамиприла (выраженное снижение АД), рекомендуется применение рамиприла в дозе 1,25 мг 2 раза в сутки в течение двух дней с последующим увеличением дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки. Если не удастся увеличить дозу рамиприла до 2,5 мг 2 раза в сутки, то применение препарата необходимо прекратить.

Титрование и поддерживающая доза

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

В настоящее время опыт лечения пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (III–IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения рамиприлом, то рекомендуется начинать лечение с наименьшей возможной дозы (1,25 мг 1 раз в сутки) и соблюдать особую осторожность при каждом увеличении дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с не полностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты, для которых выраженное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий)

Начальная доза снижается до 1,25 мг в сутки.

Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2–3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала лечения препаратом Амприлан или, по крайней мере, уменьшить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг препарата Амприлан, принимаемой 1 раз в сутки, утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы препарата Амприлан и (или) «петлевых» диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 часов во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза уменьшается до 1,25 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Способ применения

Таблетку следует принимать внутрь независимо от времени приема пищи (то есть, таблетки могут приниматься как до, так и во время или после приема пищи) и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды. Нельзя разжевывать или измельчать таблетки перед приемом.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангioneвротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе – риск быстрого развития ангионевротического отека (см. раздел 4.8.).

- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки).
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики.
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП).
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (опыт клинического применения недостаточен).
- Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуномодуляторами и/или другими цитостатическими средствами (опыт клинического применения недостаточен, см. раздел 4.5.).
- ХСН в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен).
- Гемодиализ или гемофильтрация с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилонитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности) (см. разделы 4.4., 4.5.).
- Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности) (см. раздел 4.4.).
- Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

Дополнительные противопоказания при применении препарата Амприлан в острой стадии инфаркта миокарда

- Тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA).
- Нестабильная стенокардия.
- Опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца.
- «Легочное» сердце.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Состояния, при которых выраженное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий).
- Состояния, сопровождающиеся повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
 - выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
 - ХСН, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с антигипертензивным действием;
 - гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек);
 - предшествующий прием диуретиков;
 - нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения.
- Нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше «Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС»).
- Нарушения функции почек (СКФ более 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении.
- Состояние после трансплантации почки.
- Системные заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение

костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза, см. раздел 4.5.).

- Сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии).
- Пациенты пожилого возраста (риск усиления антигипертензивного действия).
- Гиперкалиемия.
- Одновременное применение препарата Амприлан с препаратами, содержащими алискирен, или АРА II (при двойной блокаде РААС имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией) (см. раздел 4.4.).
- Применение во время обширных хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии.
- Применение у пациентов негроидной расы.

Перед началом лечения препаратом Амприлан необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2–3 дня до начала приема препарата Амприлан (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с ХСН, в связи с возможностью развития у них декомпенсации при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК)).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно «петлевых») необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 часов для своевременного принятия соответствующих мер в случае выраженного снижения АД. Если препарат Амприлан применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск выраженного снижения АД.

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Амприлан следует начинать только в условиях стационара.

У пациентов с ХСН прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, так как они могут быть особо чувствительны к ингибиторам АПФ, в начале терапии рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. раздел 4.2.).

У пациентов, для которых снижение АД может представлять особый риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением. Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде по причине риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии, вследствие уменьшения ОЦК и снижения содержания натрия в сыворотке крови.

Во время лечения препаратом Амприлан не рекомендуется употреблять алкоголь. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного возникновения выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

Одновременное применение препарата Амприлан с препаратами, содержащими алискирен, или АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском выраженного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.5.). Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.5.).

Ангионевротический отек

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отека в области лица (губы, веки) или языка либо нарушения глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата. Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: подкожное введение 0,3–0,5 мг или внутривенное капельное введение 0,1 мг эпинефрина (адреналина) (под контролем АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиограммы (ЭКГ)) с последующим применением глюкокортикостероидов (внутривенно, внутримышечно или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных средств (антагонистов H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности ингибиторов фермента C₁-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента C₁-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован,

и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 часов.

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

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (например, пчелы, осы), и одновременно прием ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, выраженное снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока, во время проведения гемодиализа или гемофильтрации с применением определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать одновременного применения препарата Амприлан и использования такого типа мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других мембран или отмена ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с использованием декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Амприлан может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность (см. раздел 4.2.).

Контроль содержания электролитов в плазме крови

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушением функции почек и/или у пациентов, одновременно принимающих препараты, содержащие калий (включая калийсодержащие заменители поваренной соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм + сульфаметоксазол, и в особенности антагонисты альдостерона или АРА II, возможно развитие гиперкалиемии. К группе риска развития гиперкалиемии также относятся пациенты пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом или пациенты в состоянии обезвоживания, пациенты с острой сердечной недостаточностью, метаболическим ацидозом. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел 4.5.).

Гипонатриемия

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

Хирургические вмешательства

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

Беременность

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, матери которых применяли во время беременности ингибиторы АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У таких новорожденных имеется риск развития олигурии и неврологических расстройств, возможно, вследствие снижения почечного и мозгового кровотока из-за снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ.

Кашель

При применении препарата Амприлан может возникнуть сухой непродуктивный длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ (включая рамиприл), что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Этнические особенности

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

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

Пациенты после трансплантации почек

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

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

Контроль функции почек (определение сывороточных концентраций креатинина)

При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой сердечной недостаточностью и ХСН, нарушением функции почек, после трансплантации почки, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение сывороточной концентрации креатинина может быть показателем снижения функции почек).

Контроль гематологических показателей (гемоглобин, количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула)

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови для выявления возможной лейкопении. Более регулярный мониторинг рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные средства, способные изменять картину периферической крови (см. раздел 4.5.). Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у пациентов с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) требуется прекращение лечения ингибиторами АПФ. При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадка, увеличение лимфатических узлов, тонзиллит), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

Определение активности «печеночных» ферментов, концентрации билирубина в сыворотке крови

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

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Натрий

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

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

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

Одновременное применение препарата Амприлан и препаратов, содержащих алискирен

Одновременное применение препарата Амприлан с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.4.).

Одновременное применение препарата Амприлан и АРА II

Одновременное применение препарата Амприлан с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3., 4.4.). Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия,

гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острая почечная недостаточность) в сравнении с применением одного препарата из перечисленных групп.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

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

Нерекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, эплереноном, спиронолактоном), другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин)

Обычно содержание калия в плазме крови остается в пределах нормы, при этом у некоторых пациентов, получающих ингибиторы АПФ, может развиваться гиперкалиемия. Применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих заменителей поваренной соли, других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Амприлан с другими препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), так как известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому одновременное применение препарата Амприлан с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, следует соблюдать меры предосторожности с регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С гипотензивными лекарственными средствами (например, диуретики) и другими лекарственными средствами, способными снижать АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей и местной анестезии, баклофеном, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином)

Потенцирование антигипертензивного эффекта в отношении одновременного применения с диуретиками (см. также разделы 4.2., 4.4., 4.8.), при одновременном применении с диуретиками следует регулярно контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами

Возможно более выраженное снижение АД.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопротеренолом, добутамином, допамином)

Уменьшение антигипертензивного действия препарата Амприлан, рекомендуется особенно тщательный контроль АД.

С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (глюкокортикостероидами и минералокортикостероидами) и другими лекарственными средствами, которые могут влиять на гематологические показатели

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

С солями лития

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

С гипогликемическими средствами (например, инсулином, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины))

В связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ возможно усиление гипогликемического эффекта этих лекарственных средств, вплоть до развития гипогликемии.

Рекомендуется особенно тщательный контроль концентрации глюкозы в крови в начале их одновременного применения с ингибиторами АПФ.

С ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, эверолимусом, сиролимусом

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

С ингибиторами дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) (глиптины), например, с ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы ДПП-IV, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека.

С эстрамустином

При одновременном применении увеличивается риск развития ангионевротического отека (отек Квинке).

С рацекадотрилом (ингибитор энкефалиназы, применяемый при лечении острой диареи)

При одновременном применении увеличивается риск развития ангионевротического отека.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота)

Возможно ослабление действия препарата Амприлан, повышение риска развития нарушений функции почек и повышения содержания калия в сыворотке крови.

С циклоспорином

При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином возможно развитие гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

С гепарином

Возможно повышение содержания калия в сыворотке крови. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

С натрия хлоридом

Ослабление антигипертензивного действия препарата Амприлан и менее эффективное лечение симптомов ХСН.

С этанолом

Усиление симптомов вазодилатации. Препарат Амприлан может усиливать воздействие этанола на организм.

С эстрогенами

Ослабление антигипертензивного действия препарата Амприлан (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых

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

С препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат)

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

С тканевыми активаторами плазминогена

В наблюдательных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Амприлан противопоказан при беременности, так как он может оказывать неблагоприятное влияние на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, гипоплазия легких.

Поэтому перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность, то лечение ингибитором АПФ должно быть прекращено.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом Амприлан следует как можно скорее прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Лактация

Если лечение препаратом Амприлан необходимо в период грудного вскармливания, то кормление грудью должно быть прекращено.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – эозинофилия;

редко – лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения; частота неизвестна – угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

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

Эндокринные нарушения:

частота неизвестна – СНС АДГ.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – повышение содержания калия в плазме крови;

нечасто – анорексия, снижение аппетита;

частота неизвестна – снижение содержания натрия в плазме крови.

Психические нарушения:

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

редко – спутанность сознания;

частота неизвестна – нарушение внимания.

Нарушения со стороны нервной системы:

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

нечасто – вертиго, парестезия, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности);

редко – тремор, нарушение равновесия;

частота неизвестна – ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций (снижение реакции), ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов).

Нарушение со стороны органа зрения:

нечасто – зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения;

редко – конъюнктивит.

Нарушения со стороны слуха и лабиринта:

редко – нарушение слуха, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – выраженное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния;

нечасто – «приливы» крови к коже лица;

редко – возникновение или усиление нарушения кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит;

частота неизвестна – синдром Рейно.

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

часто – «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении «лежа»), бронхит, синусит, одышка;

нечасто – бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Желудочно-кишечные нарушения:

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

нечасто – фатальный панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхнем отделе живота, в том числе связанная с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта;

редко – глоссит;

частота неизвестна – афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови;

редко – холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения;

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – кожная сыпь, в частности макулопапулезная;

нечасто – ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызывать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение);
редко – эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис;
очень редко – реакции фотосенсибилизации;
частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – мышечные судороги, миалгия;
нечасто – артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо;
частота неизвестна – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – боль в груди, повышенная утомляемость;
нечасто – повышение температуры тела;
редко – астения (слабость).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Промывание желудка, прием адсорбентов (по возможности в течение первых 30 мин). В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению ОЦК и восстановлению водно-электролитного баланса может быть добавлено введение альфа₁-адренергических агонистов (норэпинефрин [норадреналин], допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного электрокардиостимулятора. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и содержания электролитов. Отсутствует опыт применения форсированного диуреза, изменения рН мочи, гемофильтрации или гемодиализа для ускоренного выведения рамиприла и рамиприлата из организма при передозировке препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09AA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Образующийся под действием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла – рамиприлат – это длительно действующий ингибитор АПФ (синонимы АПФ: кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза I). АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД. Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в плазме крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное действие.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания калия в сыворотке крови.

При снижении концентрации ангиотензина II в плазме крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности, «сухого» кашля) связано с повышением активности брадикинина.

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении «лежа» и «стоя» без компенсаторного увеличения ЧСС. Рамиприл значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений почечного кровотока и СКФ. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1–2 часа после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3–6 часов, и сохраняется в течение 24 часов. При курсовом приеме препарата Амприлан антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3–4 неделе регулярного приема и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома «отмены»).

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У пациентов с ХСН рамиприл снижает ОПСС (уменьшает постнагрузку на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка (ЛЖ), что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) и улучшение переносимости физической нагрузки.

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

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

У пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (с 2 по 9 сутки), применение рамиприла, начатое с 3 по 10 день острого инфаркта миокарда, снижало смертность (на 27 %), риск внезапной смерти (на 30 %), риск прогрессирования сердечной недостаточности до тяжелой степени

(III–IV функциональный класс по классификации NYHA), резистентной к терапии (на 23 %), вероятность последующей госпитализации вследствие развития сердечной недостаточности (на 26 %).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом, как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД, рамиприл снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и биотрансформация

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50–60 %). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит – рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого, в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15 % (для дозы 2,5 мг) до 28 % (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита – рамиприлата – после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45 % (по сравнению с его биодоступностью после внутривенного введения в тех же дозах).

Распределение

После приема рамиприла внутрь максимальные плазменные концентрации рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2–4 часа соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4–5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2,5 мг и более, равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом применении препарата «эффективный» $T_{1/2}$ в зависимости от дозы составляет 13–17 часов.

Связь с белками плазмы крови приблизительно составляет для рамиприла 73 %, а для рамиприлата 56 %.

После внутривенного введения объем распределения рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и приблизительно 500 л соответственно.

Элиминация

После приема внутрь рамиприла (10 мг), меченного радиоактивным изотопом, 39 % радиоактивности выводится через кишечник и около 60 % – почками. После внутривенного введения рамиприла 50–60 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После внутривенного введения рамиприлата около 70 % дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при внутривенном введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50 % и 30 % соответственно). У пациентов с дренированием желчных протоков после приема внутрь 5 мг рамиприла в течение первых 24 часов выделяются практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов почками и через кишечник. Приблизительно 80–90 % метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10–20 % от общего количества, а содержание в моче неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2 %. В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Почечная недостаточность

При нарушениях функции почек с КК менее 60 мл/мин выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

Артериальная гипертензия

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

XCH

У пациентов с ХСН после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5–1,8-кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под кривой «концентрация-время» (AUC).

Лица пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65–75 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Амприлан, 1,25 мг, таблетки

Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Крахмал прежелатинизированный

Натрия стеарилфумарат

Амприлан, 2,5 мг, таблетки

Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Крахмал прежелатинизированный

Натрия стеарилфумарат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Амприлан, 5 мг, таблетки

Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Крахмал прежелатинизированный

Натрия стеарилфумарат

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Амприлан, 10 мг, таблетки

Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Крахмал прежелатинизированный

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в блистер из комбинированного материала (ОПА/Ал/ПВХ) - фольги алюминиевой (Coldforming OPA/Al/PVC-Al).

По 2, 4, 8, 12 и 14 блистеров (блистер по 7 таблеток) или по 3, 6 и 9 блистеров (блистер по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001670)-(PG-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13 января 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

17 ноября 2023 г.

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