

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

РАМИПИРИЛ-САНТО, таблетки 2.5 мг, 5 мг и 10 мг

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### **2.1 Общее описание**

Рамипирил

#### **2.2 Качественный и количественный состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - рамиприла 2,5 мг, 5.0 мг, 10.0 мг

*вспомогательные вещества*: лактоза безводная

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы, на одной стороне таблетки имеется фаска, на другой – фаска и фирменный логотип в виде креста (для дозировок 2.5 мг и 5 мг)

Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы, на одной стороне таблетки имеется фаска и риска, на другой – фаска и фирменный логотип в виде креста (для дозировки 10 мг)

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1 Показания к применению**

- лечение артериальной гипертензии
- предупреждение потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений:
  - выраженными атеротромботическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (наличие ишемической болезни сердца или инсульта в анамнезе, облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей) или
  - сахарным диабетом и с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистого риска
- лечение гломерулярных заболеваний почек:
  - начальная стадия диабетической нефропатии, с наличием микроальбуминурии
  - явная диабетическая нефропатия с наличием макропротеинурией у пациентов с хотя бы одним фактором сердечно-сосудистых
  - выраженная недиабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии  $\geq 3$  г/день
- лечение симптоматической сердечной недостаточности
- вторичная профилактика у пациентов острым инфарктом миокарда: снижение риска смерти, начиная с острой фазы инфаркта миокарда, у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности при назначении через 48 часов после начала заболевания.

## 4.2 Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

#### *Пациенты, проходящие лечение диуретиками*

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

Нехватка солей и жидкости в организме подлежит предварительной коррекции до начала лечения РАМИПРИЛ-САНТО, диуретики следует предварительно ограничить или отменить, не позднее, чем за 2 - 3 дня

Лечение пациентов, которым не отменили прием диуретиков, следует начинать наименьшей разовой дозой 1.25 мг рамиприла. Необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Последующая дозировка РАМИПРИЛ-САНТО должна корректироваться в соответствии с целевым уровнем артериального давления.

#### *Лечение артериальной гипертензии*

Дозировка рассчитывается в зависимости от ожидаемого терапевтического эффекта и переносимости препарата больным в каждом конкретном случае

РАМИПРИЛ-САНТО можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими классами препаратов для лечения гипертензии

#### *Начальная доза*

Лечение РАМИПРИЛ-САНТО необходимо начинать с первоначальной дозы в 2.5 мг в сутки.

У пациентов с сильно активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой значительное снижение артериального давления может последовать после приема первоначальной дозы. Для таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 1.25 мг, а начало лечения необходимо проводить под медицинским наблюдением.

#### *Титрация индивидуальной поддерживающей дозы.*

Дозу можно удваивать с интервалом 2-4 недели для достижения целевого уровня артериального давления. Максимальная суточная доза - 10 мг.

Суточную дозу принимают один раз в день.

#### *Профилактика сердечно-сосудистых осложнений*

##### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза - 2.5 мг РАМИПРИЛ-САНТО один раз в день.

##### *Титрация индивидуальной поддерживающей дозы*

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

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

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

##### *Начальная доза*

После 48 часов, следующих за инфарктом миокарда у клинически и гемодинамически стабильных пациентов, рекомендуемая начальная доза составляет 2.5 мг дважды в день в течение трех дней. Если начальная доза в 2.5 мг не переносится пациентом, необходимо назначить 1.25 мг дважды в день в течение 2 дней перед увеличением дозы до 2.5 мг и 5 мг дважды в день. Если доза не может быть увеличена до 2.5 мг дважды в день, лечение следует прекратить.

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

##### *Титрация и индивидуальная поддерживающая доза*

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

Поддерживающую суточную дозу рекомендуется делить на 2 приема. Максимальная суточная доза - 10 мг.

Если принято решение проводить терапию РАМИПРИЛ-САНТО у пациентов с тяжелой (IV степень по шкале NYHA) хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда, рекомендовано начинать с дозы - 1.25 мг 1 раз в сутки. Увеличивать дозу следует с особой осторожностью.

#### Лечение заболеваний почек

*У пациентов с диабетом и микроальбуминурией*

##### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза - 1.25 мг один раз в день.

##### *Титрация индивидуальной поддерживающей дозы*

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 2.5 мг через 2 недели лечения, а затем до 5 мг по прошествии следующих 2 недель.

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

##### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза - 2.5 мг РАМИПРИЛ-САНТО один раз в день.

##### *Титрация индивидуальной поддерживающей дозы*

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

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

##### *Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза - 1.25 мг один раз в день.

##### *Титрация индивидуальной поддерживающей дозы*

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом активного вещества. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 2.5 мг через 2 недели лечения, а затем до 5 мг по прошествии следующих 2 недель.

#### *Лечение симптоматической сердечной недостаточности*

##### *Начальная доза*

Для пациентов, получающих терапию диуретиками, рекомендуемая начальная доза - 1.25 мг один раз в день.

##### *Титрация индивидуальной поддерживающей дозы*

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

#### **Особые группы пациентов**

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Суточная доза для пациентов с почечной недостаточностью назначается с учетом клиренса креатинина:

- если клиренс креатинина  $\geq 60$  мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2,5 мг в сутки); максимальная суточная доза - 10 мг;
- если клиренс креатинина находится в пределах 30-60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2,5 мг в сутки); максимальная суточная доза - 5 мг;
- если клиренс креатинина находится в пределах 10-30 мл/мин, начальная доза составляет 1,25 мг в сутки, и максимальная суточная доза - 5 мг;
- у пациентов с гипертензией, подвергающихся гемодиализу рамиприл слабо диализируется; начальная доза составляет 1,25 мг в сутки, и максимальная суточная

доза - 5 мг; РАМИПРИЛ-САНТО необходимо принимать через несколько часов после осуществления гемодиализа.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

#### *Дети*

РАМИПРИЛ-САНТО не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет, в виду недостаточного количества соответствующих данных по безопасности и эффективности рамиприла

#### **Способ применения**

Для приема внутрь. Рекомендуется принимать каждый день в одно и то же время суток. РАМИПРИЛ-САНТО можно принимать во время или вне приема пищи, поскольку биодоступность не зависит от приема пищи. Рамиприла необходимо принимать с достаточным количеством жидкости. Нельзя разжевывать или измельчать таблетки перед приемом.

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу рамиприлу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственный, идиопатический или по причине приема иАКФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II))
- экстракорпоральные методики лечения, в ходе которых имеет контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями
- установленный стеноз почечной артерии (двухсторонний, в случае одной почки – односторонний)
- II и III триместр беременности
- рамиприл не следует принимать пациентам с пониженным артериальным давлением или гемодинамически нестабильным состоянием
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### *Пациенты с риском гипотензии*

- пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системой

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

Значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, требующая медицинского наблюдения с контролем уровня артериального давления должна быть ожидаемой у следующих пациентов:

- пациенты с тяжелой гипертензией
- пациенты с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью
- пациенты с клинически значимыми нарушениями гемодинамики притока/оттока в левом желудочке (т.е. стеноз аорты или митральный стеноз)
- пациенты с односторонним стенозом почечной артерии одной функционирующей почки
- пациенты, с дефицитом электролитов и/или жидкости (включая пациентов, ранее проходивших лечение диуретиками)
- пациенты с циррозом печени и/или асцитом
- пациенты, подвергающиеся обширному оперативному вмешательству или же в ходе анестезии получающие препараты с гипотензивным эффектом.

Перед началом лечения рекомендуется коррекция дегидратации, гиповолемии или потери солей (у пациентов с сердечной недостаточностью, однако же, такие лечебные мероприятия должны быть взвешены против риска объемной перегрузки кровотока).

*Переходящая или постоянная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда*  
*Пациенты с риском сердечной или церебральной ишемии из-за острой гипотензии.*  
 Начальные стадии лечения требуют специального медицинского наблюдения.

#### *Хирургия*

Рекомендуется прекратить лечение и АКФ за день до хирургического вмешательства при наличии такой возможности.

#### *Мониторинг почечной функции*

Почечная функция подлежит контролю до начала и в ходе лечения с адекватной коррекцией дозировок, особенно в первые недели лечения. Пациенты с нарушением функции почек требуют отдельного наблюдения. Существует риск нарушения почечной функции, в частности – у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почки.

#### *Ангионевротический отек*

У пациентов, получавших ингибиторы АКФ, включая рамиприл, наблюдался ангионевротический отек. В случае развития ангионевротического отека прием препарата РАМИПРИЛ-САНТО следует прекратить. Необходимо немедленно начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение не менее 12-24 часов и может быть выписан после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших и АКФ, в том числе препарат РАМИПРИЛ-САНТО, наблюдалась случаи ангионевротического отека тонкого кишечника. Данных пациентов беспокоили абдоминальные боли (при наличии или отсутствии тошноты и рвоты).

#### *Анафилактические реакции при десенсибилизации*

При применении ингибиторов АКФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Перед проведением десенсибилизации следует временно прекратить прием препарата РАМИПРИЛ-САНТО.

#### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АКФ, включая препарат РАМИПРИЛ-САНТО, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. К группе риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты старше 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, пациенты, принимающие соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови, или пациенты с такими состояниями как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Если совместное применение вышеуказанных препаратов

считается целесообразным, то рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови.

#### *Гипонатриемия*

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ) с последующей гипонатриемией наблюдался у нескольких пациентов, получавших рамиприл. Пожилым пациентам и другим пациентам с риском развития гипонатриемии рекомендуется регулярный контроль уровня натрия в сыворотке крови.

#### *Нейтропения/агранулоцитоз*

Случаи нейтропении/агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желателен проводить в начале лечения и за пациентами с нарушенной функцией почек, сопутствующим коллагенозом (например, системной красной волчанкой или склеродермией) или теми, кто принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови.

#### *Этнические различия*

Ингибиторы АКФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов афроамериканского происхождения, чем у представителей других рас. Как и у других ингибиторов АКФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выражено у пациентов афроамериканского происхождения по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у пациентов афроамериканского происхождения с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

#### *Кашель*

При применении ингибиторов АКФ сообщалось о возникновении кашля. Характерным является то, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля вследствие применения ингибиторов АКФ.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Комбинация ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения почечной функции (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС с использованием ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада абсолютно необходима, лечение должно проходить под наблюдением специалиста и регулярным контролем функции почек, электролитов и артериального давления. Одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II не рекомендуется у пациентов с диабетической нефропатией.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

## **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### *Противопоказанные комбинации*

Методы экстракорпоральной терапии, в результате которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например, мембран из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – учитывая повышенный риск развития тяжелых

анафилактоидных реакций. Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другой диализной мембраны или применении другого класса антигипертензивных средств.

*Комбинации, требующие предупредительных мер*

- Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, повышающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин).

Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому нужно тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

- Антигипертензивные лекарственные средства (например диуретики) и другие вещества, способные снизить артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).

Следует ожидать увеличения риска возникновения артериальной гипотензии.

- Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например изопроterenол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект препарата РАМИПРИЛ-САНТО.

Рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление.

- Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут вызывать изменения картины крови.

Повышенная вероятность возникновения гематологических реакций.

*Соли лития.* Ингибиторы АКФ могут уменьшить экскрецию лития, что может привести к увеличению токсичности лития. Необходимо тщательно контролировать уровень лития.

- Противодиабетические средства, включая инсулин. Могут возникнуть гипогликемические реакции. Рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.
- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота.

Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата РАМИПРИЛ-САНТО. Более того, одновременное применение ингибиторов АКФ и НПВП сопровождается повышенным риском ухудшения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

*Ингибиторы нейтральной эндопептидазы*

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

При одновременном применении ингибиторов АКФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АКФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил.

Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АКФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов.

*Ингибиторы mTOR или ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV):* у пациентов, получающих одновременное лечение ингибиторами mTOR (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптином, может повышаться риск развития ангионевротического отека. Следует проявлять осторожность в начале лечения.

*Тканевые активаторы плазминогена*

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

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### *Беременность*

РАМИПРИЛ-САНТО не рекомендуется к применению в первом триместре беременности и противопоказан во втором и третьем триместрах беременности.

Заключительных эпидемиологических данных о риске тератогенности вследствие приема ингибиторов АКФ в период первого триместра беременности нет; однако нельзя исключать и небольшую вероятность риска. Если пациентка планирует беременность, лечение ингибиторами АКФ необходимо прекратить и заменить на другое гипотензивное лекарственное средство с более безопасным для беременности профилем. Терапия ингибиторами АКФ/АРА во втором и третьем триместрах беременности может вызвать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидроамнион, тяжелая гипоплазия костей черепа) и неонатальную интоксикацию (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Пациенткам, у которых были случаи приема ингибиторов АКФ со второго триместра беременности, рекомендуется проверить с помощью ультразвука функцию почек и череп. Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АКФ, должны быть обследованы на гипотензию, олигурию и гипокалиемию.

##### *Кормление грудью*

Поскольку нет адекватных данных по применению рамиприла во время кормления грудью, применение препарата, не рекомендуется в период лактации. Предпочтительно применение альтернативных препаратов с установленным профилем безопасности по применению во время кормления грудью, особенно в случае новорожденных или недоношенных детей.

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Некоторые побочные эффекты (например, некоторые симптомы снижения артериального давления, в частности головокружение) могут негативно влиять на способность пациента концентрировать внимание и скорость психомоторных реакций, особенно в начале лечения или при переходе с лечения другими препаратами. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять автотранспортом или работать с другими механизмами на протяжении нескольких часов.

#### 4.8 Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции рамиприла включают сухой, постоянный кашель, гипотонию. Серьезные нежелательные реакции включают ангионевротический отек, гиперкалиемию, печеночную или почечную недостаточность, панкреатит, серьезные кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

*(Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных))*

Системно-органные классы	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Неизвестно
--------------------------	-------	---------	-------	-------------	------------

<i>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</i>		Ишемия миокарда, включая стенокардию напряжения или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, учащенное сердцебиение, периферические отеки			
<i>Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы</i>		Эозинофилия	Снижение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), снижение количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов		Нарушение функции костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль, головокружения	Головокружения вестибулярного происхождения, парестезия, агевзия, дисгевзия	Дрожание, нарушения равновесия		Церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и транзиторную ишемическую атаку, расстройство психомоторных навыков, ощущение жжения, расстройство обоняния
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Нарушение зрения, включая нечеткость зрения	Конъюнктивит		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярн</i>			Нарушение слуха, шум в ушах		

<i>ого аппарата</i>					
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>	Непродуктивный раздражающий кашель, синусит, бронхит, одышка	Бронхоспазм, включая обострение астмы, отек слизистой носа			
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (расстройство пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	Панкреатит (случаи смертельного исхода описаны исключительно редко при приеме ингибиторов АКФ), повышение уровня панкреатических ферментов, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней половине живота, включая гастрит, запор и сухость во рту	Глоссит		Афтозный стоматит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, повышение диуреза, ухудшение имеющейся протеинурии, повышение			

		уровня мочевины крови, повышение уровня креатинина крови			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Сыпь, в частности, макулопапулезная	Ангионевротический отек, очень редко обструкция дыхательных путей вследствие ангионевротического отека может привести к смертельному исходу, зуд, гипергидроз	Эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис (отслоение пластинки от ложа)	Фоточувствительность	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пузырчатка, обострение псориаза, псориазоформный дерматит, пемфигоид или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция
<i>Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	Мышечные спазмы, миалгия	Артралгия			
<i>Эндокринные нарушения</i>					Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)
<i>Нарушения обмена веществ и питания</i>	Повышение уровня калия в крови	Анорексия, снижение аппетита			Снижение уровня натрия в сыворотке

					крови
<i>Сосудистые нарушения</i>	Ортостатическая гипотония, обморок	Приливы жара	Стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит		Феномен Рейно
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Боль в грудной клетке, усталость	Лихорадка	Астения		
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					Анафилактические или анафилактоидные реакции, повышение уровня антиядерных антител
<i>Нарушения со стороны печени и желчных путей</i>		Повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгированного билирубина	Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярное поражение		Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (смертельный исход наступает в исключительных случаях)
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		Преходящая эректильная дисфункция, снижение либидо			Гинекомастия
<i>Психические расстройства</i>		Сниженное настроение, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость	Спутанность сознания		Нарушение внимания

*Дети и подростки*

Безопасность и эффективность были исследованы у 325 детей и подростков в возрасте с 2 до 16 лет, в 2 клинических исследованиях. В то время как характер и степень тяжести нежелательных реакций являются подобными по сравнению со взрослыми, то частота наступления побочных действий является более высокой у детей:

- Тахикардия, гиперемия слизистой оболочки носа и ринит наступают «часто» (т.е.  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) у детей и «нечасто» (т.е.  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) во взрослой популяции.

- Конъюнктивит отмечается «часто» (т.е.  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) у детей и «редко» (т.е.  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ) во взрослой популяции.

- Дрожание и крапивница наступают «нечасто» (т.е.  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) у детей и «редко» (т.е.  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ) во взрослой популяции.

Общий профиль безопасности рамиприла в случае педиатрических пациентов значительно не отличается от профиля безопасности, наблюдаемого у взрослых.

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

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

<http://www.ndda.kz>

## **4.9 Передозировка**

### *Симптомы*

Симптомами, связанными с передозировкой ингибиторов АКФ, могут быть чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечная недостаточность.

### *Лечение*

За состоянием пациента следует тщательно наблюдать и проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. К предлагаемым лечебным мероприятиям относятся первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также мероприятия, направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе введение агонистов альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы, простые. Рамиприл.

Код АТХ С09АА05

### *Механизм действия*

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, является ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (АКФ) длительного действия. В плазме крови и тканях этот фермент катализирует переход ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и расщепление активного вазодилатора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и повышение активности брадикинина

приводит к расширению сосудов и вносит свой вклад в кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла.

Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, в связи с этим рамиприл вызывает снижение секреции альдостерона. Общий ответ на монотерапию ингибиторами АКФ ниже у пациентов афроамериканского происхождения с гипертензией (популяция с низким уровнем ренина), чем у белых пациентов.

#### *Фармакодинамические эффекты*

Гипотензивное действие:

Прием рамиприла приводит к значительному снижению периферического сопротивления, в целом не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Прием рамиприла вызывает снижение артериального давления (АД) как в положении лежа, так и в положении стоя без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. Антигипертензивный эффект наблюдается через 1-2 часа после приема внутрь разовой дозы препарата. Гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 часов. Максимальное гипотензивное действие развивается обычно к 3-4 неделе постоянного приема препарата и поддерживается в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному увеличению АД.

Сердечная недостаточность:

Было показано, что, как и в случае традиционной терапии диуретиками и опциональными сердечными гликозидами, рамиприл эффективен у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации NYHA (Нью-Йоркской ассоциации кардиологов). Лекарственное средство обладает благоприятными эффектами 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.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений:

В плацебо контролируемом клиническом исследовании (НОРЕ) рамиприл назначали в качестве профилактического средства в дополнение к стандартной терапии 9200 больным с повышенным кардиоваскулярным риском в результате сосудистых нарушений (например, обострения ИБС, облитерирующих заболеваний периферических артерий или наличие инсульта в анамнезе) или сахарного диабета, по крайней мере, с 1 дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, гипертензия, повышение общего холестерина крови, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, курение).

В этом исследовании было показано, что рамиприл существенно снижает частоту инфарктов миокарда, инсультов и смертельных исходов в результате кардиоваскулярных заболеваний.

	Рамиприл	Плацебо	Относительный риск— (95 % доверительный интервал)	P
	%	%		
Всего пациентов	N=4.645	N=4.652		
<b>Первичные комбинированные ожидаемые клинические исходы</b>	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Инфаркт миокарда	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Летальный исход от сердечно-	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001

сосудистого заболевания				
Инсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Вторичные ожидаемые клинические исходы</b>				
Летальный исход от любой причины	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Потребность в реваскуляризации	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Госпитализация по причине нестабильной стенокардии	12,1	12,3	0,98(0,87-1,10)	Не указано
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Осложнения, связанные с диабетом	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

В исследовании MICRO-NOPE изучался эффект приема 10 мг рамиприла дополнительно к действующей схеме лечения в сравнении с плацебо у 3577 нормо- или гипертензивных пациентов 55 лет и старше (без верхнего ограничения по возрасту), большинство из которых страдало диабетом 2 типа (по меньшей мере, с одним дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний).

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

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

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

Вторичная комбинированная конечная точка исследований одного уровня концентрации сывороточного креатинина меакардия почечной недостаточности (ТСПН) (потребность в гемодиализе или почечной трансплантации) была отмечен у 23,1 % пациентов в группе рамиприла, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 45,5 % ( $p = 0,02$ ).

Двойная блокада ренин-ангиотензин альдостероновой системы:

Два больших рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучали использование комбинации ингибиторы АКФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА).

Исследование ONTARGET проводилось с участием пациентов с сердечно-сосудистым или цереброваскулярные заболевания, или диабетом II типа с подтвержденным поражением органов-мишеней в анамнезе. Исследование VA NEPHRON-D проводилось с участием пациентов с диабетом II типа и диабетической нефропатией.

В данных исследованиях при сравнении с монотерапией не было обнаружено значимых положительных отличий по воздействию на почки и/или сердечно-сосудистую систему и смертность, тогда как был установлен повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и / или гипотензии. С учетом сходства фармакокинетических свойств, данные результаты также релевантны для других ингибиторов АКФ и АРА.

Таким образом, не следует совместно применять ингибиторы АКФ и АРА пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Исследования с установлением конечных точек сердечно-сосудистых заболеваний и болезни почек при применении алискиреном у больных сахарным диабетом II типа [Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints]) - исследование, целью которого было выявление пользы добавления алискиреном к стандартной терапии ингибитором АКФ или АРА у пациентов с сахарным диабетом II типа и хронической болезнью почек, сердечно-сосудистым заболеваниям или сочетанием обоих. Исследование было прекращено на ранней стадии из-за повышенного риска возникновения осложнений терапии. Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии и инсульта численно были более частыми в группе применения алискиреном, чем в группе плацебо, при этом в группе применения алискиреном, по сравнению с группой плацебо, также более часто сообщалось о развитии нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений особое значение (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек).

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 наблюдений продолжительностью в среднем 15 месяцев смертность среди пациентов, получавших рамиприл, составила 16,9 %, а в группе пациентов, получавших плацебо, - 22,6 % (снижение относительного риска - 27 % (95 % ДИ [11 - 40 %])).

*Дети*

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 244 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет с артериальной гипертензией (73% гипертонической болезни) пациенты получали низкую, среднюю или высокую дозу рамиприла для достижения концентрации рамиприлата соответствуют дозам для взрослых 1,25 мг, 5 мг и 20 мг в расчете на массу тела. Через 4 недели рамиприл в самой высокой дозе был неэффективен в снижении систолического артериального давления, но снижал диастолическое артериальное давление..

Как средние, так и высокие дозы рамиприла показали значительное снижение систолического и диастолического артериального давления у детей с подтвержденной артериальной гипертензией.

Этот эффект не наблюдался в 4-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании с отменой дозы у 218 педиатрических пациентов в возрасте 6-16 лет (75% - эссенциальная гипертензия), в котором диастолическое и систолическое артериальное давление продемонстрировало умеренный подъем, но не статистически значимое

возвращение к исходному уровню для трех уровней дозы рамиприла в зависимости от веса [низкая доза (0,625 мг - 2,5 мг), средняя доза (2,5 мг - 10 мг) или высокая доза (5 мг - 20 мг)]. Рамиприл не показал линейного ответа на дозу в педиатрической популяции.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### *Абсорбция.*

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: пиковые концентрации рамиприла в плазме достигаются в течение одного часа. Степень всасывания составляет около 56% принятой дозы и не зависит от приема пищи. Почти полностью метаболизируется (в основном - в печени) с образованием активного метаболита - рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АКФ -ангиотензин-конвертирующий фермент, чем рамиприл). Биодоступность рамиприлата составляет 45 %.

Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается через 2-4 часа. Устойчивые плазменные концентрации рамиприлата после однократного приема обычной дозы рамиприла достигаются на 4-ый день.

### *Распределение.*

Связывание с белками плазмы составляет примерно 73 % для рамиприла и 56 % для рамиприлата.

### *Биотрансформация.*

Рамиприл практически полностью метаболизируется в рамиприлат, дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновую кислоту и глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

### *Элиминация.*

Выведение метаболитов осуществляется в основном через почки. Выведение рамиприлата проходит в несколько фаз. В виду активности рамиприлата, насыщаемого связывания с АКФ и слабой диссоциации с этим ферментом, конечная фаза выведения рамиприлата является длительной при очень низких его концентрациях в плазме.

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

В грудном молоке после однократного приема рамиприлата и его метаболиты количественными методами не определяются. При многократном приеме рамиприла эффект неизвестен.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Почечная экскреция рамиприлата снижается у пациентов с нарушениями функции почек, а почечный клиренс рамиприлата пропорционально зависит от клиренса креатинина. Это приводит к повышению плазменных концентраций рамиприлата, которые уменьшаются медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с нарушениями функции печени, метаболическое превращение рамиприла в рамиприлат замедляется вследствие снижения активности печёночных эстераз, а плазменные уровни рамиприла у этих пациентов повышаются. Пиковые значения концентрации рамиприлата у этих пациентов, однако, не отличаются от аналогичных показателей у пациентов с нормальной функцией печени.

### *Дети*

Фармакокинетический профиль рамиприла изучался у 30 пациентов педиатрической популяции с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 16 лет и с массой тела  $\geq 10$  кг. После приема рамиприла в дозе от 0,05 до 0,2 мг / кг он быстро и в значительной степени метаболизируется к рамиприлата. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигалась в течение 2-3 часов.

Клиренс рамиприлата в значительной степени коррелирует с логарифмами значений массы тела ( $p < 0,01$ ), а также с дозами ( $p < 0,001$ ). Клиренс и объем распределения рос с увеличением возраста детей в каждой из групп дозировки. После приема дозы 0,05 мг/кг у детей уровне экспозиции были сопоставимы с таковыми у взрослых, получавших рамиприл в дозе 5 мг. После приема дозы 0,2 мг/кг у детей уровне экспозиции были выше, чем у взрослых, получавших максимальную рекомендованную дозу 10 мг в сутки.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

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

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

У собак и обезьян при приеме суточных доз в 250 выраженное увеличение юктагломерулярного аппарата.

Крысы, собаки и обезьян 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 отмечено снижения фертильности.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

лактоза безводная

целлюлоза микрокристаллическая

крахмал прежелатинизированный

кроскармеллоза натрия

натрия стеарил фумарат

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо

### **6.3 Срок годности**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги полиамид/ алюминий/ поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

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

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

#### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты [complaints@santo.kz](mailto:complaints@santo.kz)

#### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты [complaints@santo.kz](mailto:complaints@santo.kz)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№024675

РК-ЛС-5№024676

РК-ЛС-5№024677

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 07 августа 2020 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 30 июня 2021 г.

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>