

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
(информация для специалиста)**

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Полприл®

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: рамиприл

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

Крышечка капсулы 2,5 мг: светло-зеленого цвета с маркировкой «R». Корпус капсулы: светло-серого цвета с маркировкой «2,5».

Крышечка капсулы 5 мг: зеленого цвета с маркировкой «R». Корпус капсулы: светло-серого цвета с маркировкой «5».

Крышечка капсулы 10 мг: темно-зеленого цвета с маркировкой «R». Корпус капсулы: светло-серого цвета с маркировкой «10».

Содержимое капсул: белый или почти белый порошок.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Одна капсула содержит

действующее вещество: 2,5 мг, 5 мг или 10 мг рамиприла.

вспомогательные вещества:

- *содержимое капсулы:* крахмал прежелатинизированный
- *оболочка капсулы:*
корпус капсул: желатин, вода, железа оксид черный (E 172), титана диоксид (E 171)
крышечка капсул 2,5 мг и 5 мг: желатин, вода, индигокармин (E 132), железа оксид желтый (E 172), диоксид титана (E 171)
крышечка капсулы 10 мг: желатин, вода, индигокармин (E 132), железа оксид желтый (E 172), диоксид титана, (E 171) железа оксид черный (E 172)
- *тушь Opacode S-1-277002 Black:* шеллак, железа оксид черный (E 172), пропиленгликоль, аммония гидроксид.

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы.

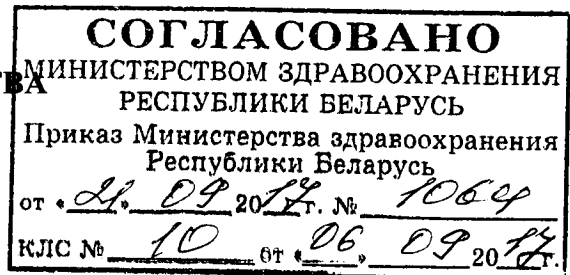
5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ.

Код АТХ: C09AA05

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика



Механизм действия

Рамиприлат, активный метаболит пролекарства рамиприла, ингибирует фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синонимы: ангиотензин конвертаза, кининаза II). В плазме и ткани этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в активное вазоконстрикторное вещество ангиотензин II, а также разрушение активного вазодилатора брадикинина. Снижение образования ангиотензина II и ингибирование разрушения брадикинина приводит к вазодилатации.

Так как ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат вызывает снижение секреции альдостерона. Средние показатели ответа на монотерапию ингибиторами АПФ у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией (обычно популяция с гипертензией и низким уровнем ренина) были ниже, чем у пациентов других рас.

Фармакодинамика

Антигипертензивные свойства

Введение рамиприла вызывает выраженное снижение периферического сопротивления артерий. В целом, больших изменений почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации не отмечается. Прием рамиприла пациентами с артериальной гипертензией ведет к снижению артериального давления крови как в положении стоя, так и лежа без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов начало антигипертензивного эффекта однократной дозы проявляется через 1-2 часа после перорального введения. Пик эффекта однократной дозы обычно достигается через 3-6 часов после перорального введения.

Антигипертензивный эффект однократной дозы обычно длится 24 часа.

Максимум антигипертензивного эффекта при продолжении лечения рамиприлом обычно проявляется через 3-4 недели. Показано, что антигипертензивный эффект поддерживается при длительном лечении в течение 2 лет.

Резкое прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления как феномена отдачи.

Сердечная недостаточность

В дополнение к общепринятой терапии диуретиками и сердечными гликозидами (необязательно), показана эффективность рамиприла у пациентов с функциональными классами сердечной недостаточности II-IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Препарат оказывает положительное влияние на сердечную гемодинамику (снижает давление наполнения левого и правого желудочков, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, повышает сердечный выброс и улучшает сердечный индекс). Он также снижает нейроэндокринную активацию.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика сердечно-сосудистых явлений/нефропротекция

Было проведено профилактическое плацебо-контролируемое исследование (исследование HOPE), в котором рамиприл добавляли к стандартной терапии более чем у 9200 пациентов. В это исследование включали пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний вследствие либо сердечно-сосудистых заболеваний атеротромботической природы (ИБС, инсульт или заболевание периферических сосудов в анамнезе) или сахарного диабета, имеющие по меньшей мере один дополнительный фактор риска (документально подтвержденная микроальбуминурия, гипертензия, повышенный уровень холестерина, низкий уровень холестерина высокой плотности или курение).

Исследование показало, что рамиприл статистически значимо снижает частоту развития инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых причин и инсульта, взятые по отдельности или объединенные (первичные конечные точки).

Исследование HOPE: Основные результаты

	Рамиприл	Плацебо	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
	%	%		
Все пациенты	N = 4645	N = 4652		
Первичные сочетанные конечные точки	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
Смерть от сердечно-сосудистых причин	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Инсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Вторичные конечные точки				
Смерть от любых причин	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Необходимость в реваскуляризации	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	НУ
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Осложнения связанные с диабетом	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Исследование MICRO-HOPE, заранее запланированное подисследование в рамках исследования HOPE, изучало эффект добавления рамиприла 10 мг к текущей схеме терапии в сравнении с плацебо у 3577 пациентов в возрасте по меньшей мере ≥ 55 лет (без верхней границы возраста), большинство из которых страдало сахарным диабетом 2-го типа (и имело по меньшей мере один фактор сердечно-сосудистого риска), с нормальным или повышенным давлением.

Первичный анализ показал, что у 117 (6,5%) участников, принимавших рамиприл, и 149 (8,4%), получавших плацебо, развилась скрытая нефропатия, которая соответствовала снижению относительного риска (ОСР) 24%, 95%-ный ДИ [3-40], $p = 0,027$.

Исследование REIN, многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, ставившее своей целью оценить эффект лечения рамиприлом в отношении скорости снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у 352 пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением (в возрасте 18-70 лет), страдающих легкой (т.е. средняя экскреция протеина мочи > 1 и < 3 г/сут) или тяжелой протеинурией (≥ 3 г/сут) вследствие не связанной с диабетом нефропатии. Обе субпопуляции были проспективно стратифицированы.

Основной анализ пациентов с наиболее тяжелой протеинурией (страта была преждевременно прервана вследствие преимущества в группе рамиприла) показал, что

средняя скорость снижения СКФ была ниже в группе, получавшей рамиприл, по сравнению с группой плацебо: -0,54 (0,66) против -0,88 (1,03) мл/мин/мес, $p=0,038$. Таким образом, различие между группами составляло 0,34 [0,03-0,65] за месяц и около 4 мл/мин/год; 23,1% пациентов в группе рамиприла достигли комбинированной вторичной конечной точки удвоения концентрации креатинина сыворотки крови от исходного уровня и (или) терминальной стадии хронического заболевания почек (ТСХЗП) (необходимость в гемодиализе или трансплантации почек) против 45,5% в группе плацебо ($p=0,02$).

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда

Исследование AIRE включало более 2000 пациентов с преходящими/стойкими симптомами сердечной недостаточности после документально подтвержденного инфаркта миокарда. Лечение рамиприлом было начато через 3-10 дней после развития инфаркта миокарда. Исследование показало, что после среднего периода последующего наблюдения в 15 месяцев смертность среди пациентов, получавших лечение рамиприлом, была 16,9%, а в группе плацебо – 22,6%. Это означает снижение абсолютной смертности на 5,7% и снижение относительного риска на 27% (95%-ный ДИ [11-40%]).

Сочетанное применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II изучалось в двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях: ONTARGET (продолжающееся исследование влияния телмисартана в монотерапии и в комбинации с рамиприлом на глобальные конечные точки) и VA NEPHRON-D (исследование нефропатии при сахарном диабете в медицинских центрах Министерства по делам ветеранов).

ONTARGET – это исследование, проведенное с участием пациентов, у которых в анамнезе есть сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа, причем эти заболевания сопровождались поражением органов-мишеней. VA NEPHRON-D – это исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В данных исследованиях не был продемонстрирован статистически значимый благоприятный эффект на исходы заболеваний почек и (или) сердечно-сосудистой системы и смертность, однако наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и (или) гипотонии по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических свойств, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ALTITUDE (Исследование алискирена при диабете 2 типа с оценкой кардиоренальных конечных точек) – это исследование, разработанное для проверки положительного влияния введения алискирена в стандартную терапию ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием или их сочетанием. Исследование было завершено досрочно из-за повышенного риска развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт в количественном выражении чаще регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо, а нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотония и нарушение функции почек), чаще наблюдались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

После введения рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация рамиприла в плазме наступает в течение часа. На основании данных о выведении с мочой степень абсорбции составляет по меньшей мере 56% и значимо не зависит от наличия пищи в желудочно-кишечном тракте. После приема внутрь дозы 2,5 мг и 5 мг рамиприла, биологическая доступность активного метаболита, рамиприлата, составляет около 45%.

Пиковые концентрации в плазме рамиприлата, единственного активного метаболита рамиприла, достигаются через 2-4 часа после приема рамиприла. Равновесные плазменные концентрации рамиприлата после однократного введения обычных доз рамиприла достигаются приблизительно к 4-му дню лечения.

Распределение

Рамиприл связывается с белками плазмы приблизительно на 73%, а рамиприлат – приблизительно на 56%.

Биотрансформация

Рамиприл почти полностью биотрансформируется в рамиприлат и в эфир дикетопиперазина, дикетопиперазиновую кислоту и глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Выведение

Выведение метаболитов происходит в основном почками.

Плазменные концентрации рамиприлата снижаются полифазно. Вследствие мощного насыщаемого связывания с АПФ и медленной диссоциации из комплекса с ферментом, рамиприлат демонстрирует длительную терминальную фазу полувыведения при очень низких концентрациях в плазме.

После введения нескольких ежедневных (1 раз в день) доз рамиприла, эффективный период полувыведения концентраций рамиприлата составлял 13-17 часов для 5-10 доз и более для доз 1,25-2,5 мг. Это различие связано с насыщаемой способностью фермента связывать рамиприлат.

Лактация

После приема однократной дозы 10 мг внутрь, рамиприл не обнаруживается в грудном молоке. Тем не менее, влияние при многократном приеме неизвестно.

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 8)

У пациентов с нарушением функции почек почечная экскреция рамиприлата снижается, и почечный клиренс рамиприлата пропорционально связан с клиренсом креатинина. Это приводит к повышению плазменных концентраций рамиприлата, которые снижаются медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 8)

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм рамиприла в рамиприлат замедлялся вследствие снижения активности печеночных эстераз. Концентрации рамиприла в плазме у этих пациентов были повышены. Однако пиковые концентрации рамиприлата у этих пациентов не отличались от таковых, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени.

Данные о безопасности в доклинических исследованиях

Пероральное введение рамиприла не вызывало острой токсичности у грызунов и собак. Исследования, включающие длительное пероральное введение препарата, были проведены на крысах, собаках и обезьянах.

Признаки отклонения уровня электролитов плазмы и изменения картины крови были обнаружены у 3 видов животных.

В рамках проявления фармакодинамической активности рамиприла у собак и обезьян при введении в суточной дозе 250 мг/кг/сут отмечалось выраженное увеличение юкстагломерулярного аппарата. Крысы, собаки и обезьяны переносили ежедневную дозу 2, 2,5 и 8 мг/кг/день соответственно без неблагоприятных эффектов. Исследования репродуктивной токсичности у крыс, кроликов и обезьян не показали тератогенных свойств. Фертильность у крыс и мужского, и женского пола не нарушалась.

Введение рамиприла самкам крыс во время фетального периода и лактации вызывало необратимое поражение почек (дилатацию почечных лоханок) у потомства при суточной дозе 50 мг/кг массы тела или выше.

Обширное тестирование мутагенности с использованием нескольких тестовых систем подтвердило отсутствие мутагенных или генотоксических свойств рамиприла.

7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение артериальной гипертензии
- Профилактика сердечно-сосудистых нарушений: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов:
 - с проявлениями сердечно-сосудистых болезней атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца или инсульт, или заболевание периферических сосудов в анамнезе) или
 - с диабетом и наличием по крайней мере одного сердечно-сосудистого фактора риска (см. раздел 6).
- Лечение заболеваний почек:
 - начальная стадия диабетической нефропатии, диагностированная по наличию микроальбуминурии
 - проявление диабетической нефропатии, определяемой по наличию протеинурии у пациентов, имеющих по крайней мере один сердечно-сосудистый фактор риска (см. раздел 6)
 - проявление не связанной с диабетом клубочковой нефропатии, определяемой по наличию протеинурии ≥ 3 г/сут (см. раздел 6).
- Лечение клинически выраженной сердечной недостаточности.
- Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда: снижение смертности, связанной с острой фазой инфаркта миокарда, у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при начале лечения > 48 часов после развития острого инфаркта миокарда (от третьих суток после инфаркта).

8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Рекомендуется принимать Полприл каждый день в одно и то же время.

Полприл можно принимать перед, во время и после еды, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата (см. раздел 6).

Капсулы Полприла следует запивать жидкостью. Не следует их измельчать или разжевывать.

Данная лекарственная форма не обеспечивает дозировку 1,25 мг. При необходимости назначения рамиприла в дозе 1,25 мг необходимо воспользоваться лекарственным средством другого производителя.

ВзрослыеПациенты, получающие лечение диуретиками

После начала лечения рамиприлом может развиваться гипотензия, вероятность которой выше у пациентов, получающих сопутствующее лечение диуретиками. Таким пациентам рекомендуют принимать препарат с осторожностью в связи с возможным снижением объема циркулирующей крови и (или) гипонатриемии.

По возможности диуретики следует отменить за 2-3 дня до начала лечения рамиприлом (см. раздел 12).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым невозможно отменить диуретики, лечение рамиприлом следует начинать в дозе 1,25 мг. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Последующие дозы рамиприла следует корректировать в соответствии с целевым уровнем артериального давления.

Артериальная гипертензия

Дозу следует подбирать индивидуально с учетом профиля пациента (см. раздел 12) и под контролем артериального давления.

Рамиприл можно использовать в виде монотерапии или в комбинации с антигипертензивными препаратами других классов.

Начальная доза:

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

У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может развиваться чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуют начальную дозу 1,25 мг, а начинать лечение следует под контролем врача (см. раздел 12).

Модификация дозировки и поддерживающая доза:

Для постепенного достижения целевого артериального давления дозу можно увеличить вдвое с интервалом две или четыре недели до достижения максимальной разрешенной дозы рамиприла 10 мг в день. Обычно доза принимается один раз в день.

Профилактика сердечно-сосудистых нарушений:*Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза 2,5 мг рамиприла раз в сутки.

Модификация дозировки и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозу следует повышать постепенно.

Рекомендуется увеличить дозу вдвое через одну или две недели лечения, еще через 2-3 недели увеличить ее до целевой поддерживающей дозы 10 мг рамиприла один раз в день.

См. также выше - *Пациенты, получающие лечение диуретиками.*

Лечение заболеваний почекПациенты с диабетом и микроальбуминурией:*Начальная доза*

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг рамиприла раз в сутки.

Модификация дозировки и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозу следует повышать постепенно.

Рекомендуется увеличить дозу до 2,5 мг один раз в сутки спустя две недели лечения, еще через 2 недели увеличить ее до 5 мг в сутки.

Пациенты с диабетом, имеющие по крайней мере один сердечно-сосудистый фактор риска

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг рамиприла раз в сутки.

Модификация дозировки и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозу следует повышать постепенно.

Рекомендуется увеличить дозу до 5 мг один раз в сутки спустя одну или две недели лечения, еще через 2-3 недели увеличить ее до 10 мг в сутки. Целевая доза составляет 10 мг.

Пациенты с нефропатией, не связанной с диабетом, определяемой по макропротеинурии ≥ 3 г/сут.

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг рамиприла раз в сутки.

Модификация дозировки и поддерживающая доза

В зависимости от переносимости пациентом действующего вещества, дозу следует повышать постепенно.

Рекомендуется увеличить дозу до 2,5 мг один раз в сутки спустя две недели лечения, еще через 2 недели увеличить ее до 5 мг в сутки.

Клинически выраженная сердечная недостаточность

Начальная доза

У стабильных пациентов, чье состояние стабилизировано диуретической терапией, рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг в сутки.

Модификация дозировки и поддерживающая доза

Рамиприл следует титровать путем увеличения дозы вдвое каждые одну или две недели вплоть до максимальной суточной дозы 10 мг. Рекомендуется введение препарата в два приема.

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда с сердечной недостаточностью

Начальная доза

Через 48 часов после развития инфаркта миокарда у клинически и гемодинамически стабильных пациентов стартовая доза составляет 2,5 мг два раза в день в течение трех дней. Если начальная доза 2,5 мг плохо переносится, перед повышением дозы до 2,5 мг и 5 мг два раза в день следует принимать дозу 1,25 мг два раза в день в течение двух дней. Если дозу нельзя повысить до 2,5 мг два раза в день, лечение следует прекратить. См. также выше – *Пациенты, получающие лечение диуретиками.*

Модификация дозировки и поддерживающая доза

Суточная доза в последующем повышается путем увеличения дозы вдвое с интервалами от одного до трех дней вплоть до целевой поддерживающей дозы 5 мг два раза в день.

Если возможно, поддерживающую дозу делят на 2 приема в день.

Если дозу нельзя повысить до 2,5 мг два раза в день, лечение следует прекратить.

Достаточного опыта лечения пациентов с выраженной (класс IV по NYHA) сердечной недостаточностью непосредственно после развития инфаркта миокарда до сих пор не имеется. Если принято решение лечить таких пациентов, рекомендуется начинать терапию с 1,25 мг один раз в день с особой осторожностью при любом повышении дозы. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при увеличении дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Суточная доза у пациентов с нарушением функции почек должна быть основана на клиренсе креатинина (см. раздел 6):

- если клиренс креатинина составляет ≥ 60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2,5 мг/день), максимальная суточная доза составляет 10 мг;
- если клиренс креатинина составляет 30-60 мл/мин, нет необходимости корректировать начальную дозу (2,5 мг/день), максимальная суточная доза составляет 5 мг;
- если клиренс креатинина составляет 10-30 мл/мин, начальная доза составляет 1,25 мг/сут, а максимальная суточная доза - 5 мг;
- у пациентов с артериальной гипертензией, находящихся на гемодиализе: рамиприл слабо диализируется, начальная доза составляет 1,25 мг/сут, а максимальная суточная доза – 5 мг; лекарственный препарат следует принимать через несколько часов после проведения гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 6)

У пациентов с нарушением функции печени лечение рамиприлом следует начинать только под пристальным медицинским наблюдением; максимальная суточная доза составляет 2,5 мг рамиприла.

Пациенты пожилого возраста

Начальная доза должна быть ниже, а последующую модификацию дозировки следует проводить плавно вследствие большей вероятности развития нежелательных эффектов особенно у пациентов очень пожилого возраста и ослабленных. Следует рассмотреть вопрос о применении сниженной начальной дозы, составляющей 1,25 мг рамиприла.

Дети и подростки

Рамиприл не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет вследствие недостаточного количества данных по безопасности и эффективности лечения.

9. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Профиль безопасности рамиприла включает стойкий сухой кашель и реакции вследствие гипотензии. Серьезные нежелательные реакции включают:

ангионевротический отек, гиперкалиемию, нарушение функции почек и печени, панкреатит, тяжелые кожные реакции и нейтропению/агранулоцитоз.

Частота нежелательных реакций определяется с использованием следующих стандартов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть определена на основании доступных данных).

Нежелательные эффекты в рамках каждой группы с определенной частотой встречаемости приведены в соответствии с уменьшением степени серьезности.

	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Не известно
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		Ишемия миокарда, включая стенокардию напряжения или инфаркт миокарда Тахикардия Аритмия Учащенное сердцебиение Периферические отеки			
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы		Эозинофилия	Снижение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз) Снижение количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов		Нарушение функции костного мозга Панцитопения Гемолитическая анемия
Нарушения со стороны нервной системы	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
Нарушения со стороны		Нарушение зрения,	Конъюнктивит		

органа зрения		включая нечеткость зрения			
Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата			Нарушение слуха Шум в ушах		
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Непродуктивный, раздражающий кашель Синусит или бронхит Удушье	Бронхоспазм, включая обострение астмы Отек слизистой носа			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 АПФ) Повышение уровня панкреатических ферментов Ангионевротический отек тонкого кишечника Боль в верхней половине живота, включая гастрит Запор Сухость во рту	Глоссит		Афтозный стоматит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность Повышение диуреза			

		Ухудшение имеющейся протеинурии Повышение уровня мочевины крови Повышение уровня креатинина крови			
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	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
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечные спазмы Миалгия	Артралгия			
Нарушения со стороны эндокринной системы					Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)
Нарушения обмена веществ и питания	Повышение уровня калия в крови	Анорексия Снижение аппетита			Снижение уровня натрия в сыворотке крови
Сосудистые нарушения	Ортостатическая гипотония Обморок	Приливы жара	Стеноз сосудов Гипоперфузия Васкулит		Феномен Рейно

Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в грудной клетке Усталость	Лихорадка	Астения		
Нарушения со стороны иммунной системы					Анафилактические или анафилактоидные реакции Повышение уровня антиядерных антител
Нарушения со стороны печени и желчных путей		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)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Преходящая эректильная дисфункция Снижение либидо			Гинекомастия
Психические расстройства		Сниженное настроение Тревожность Нервозность Беспокойство Нарушения сна, включая сонливость	Спутанность сознания		Нарушение внимания

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к действующему веществу, любым вспомогательным веществам (см. раздел 3) или другим ингибиторам АПФ.
- Ангионевротический отек (врожденный, идиопатический или предшествующий ангионевротический отек вследствие приема ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II - БРА) в анамнезе.
- Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 13).

- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при единственной функционирующей почке.
- Второй и третий триместр беременности (смотри раздел 12).
- Рамиприл не следует применять у пациентов с гипотензией или гемодинамически нестабильным состоянием.
- Сочетанное применение Полприла с алискирен-содержащими препаратами противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 6 и 13).

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

К симптомам, связанным с передозировкой ингибиторов АПФ, относятся: чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной гипотензией, шоком), брадикардия, электролитные нарушения и почечная недостаточность. Следует установить постоянное наблюдение за состоянием больного и, при необходимости, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Предлагаемые меры включают: первичную детоксикацию (промывание желудка, назначение адсорбентов) и меры, направленные на восстановление гемодинамической стабильности, включая введение агонистов альфа1-адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензиамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо удаляется из общего кровотока путем гемодиализа.

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Особые группы пациентов

- **Беременность:**

Лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, и (или) антагонистами ангиотензина II не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибитором АПФ не является обязательным, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на иные варианты антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности во время беременности. В случае подтверждения беременности, лечение ингибиторами АПФ и (или) антагонистами ангиотензина II следует безотлагательно прекратить и, по возможности, начать другое лечение (смотри раздел 10).

- **Пациенты с особым риском гипотензии:**

- *Пациенты со значительной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Пациенты со значительной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы подвержены риску острого резкого падения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие ингибирования АПФ, особенно когда ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик принимается впервые или при первом повышении дозы.

В приведенных ниже случаях ожидается значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:

- у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией;
- у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью;

- у пациентов с гемодинамически значимым затруднением притока и оттока в левом желудочке (например, стеноз аортального или митрального клапана);
- у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии с второй функционирующей почкой;
- у пациентов с имеющейся или возможной потерей жидкости или солей (включая пациентов, принимающих диуретики);
- у пациентов с циррозом печени и (или) асцитом;
- у пациентов при выполнении операций или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию.

В целом, перед началом лечения рекомендуется корректировать дегидратацию, гиповолемию или потерю солей (однако у пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие действия должны быть тщательно взвешены с учетом риска перегрузки объемом).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют свидетельства того, что сочетанное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотонии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС, возникающая при комбинированном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, не рекомендуется (см. разделы 6 и 13).

Если терапия в виде двойной блокады представляется совершенно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии постоянного и тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией не следует назначать одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

- *Преходящая или постоянная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда*
- *Пациенты с повышенным риском сердечной или мозговой ишемии в случае острой гипотензии*

Начальная фаза лечения требует специального медицинского наблюдения.

- Пациенты пожилого возраста
Смотри раздел 8.

Хирургическое вмешательство

Если возможно, за день до проведения операции рекомендуется прервать лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл.

Мониторинг функции почек

Функцию почек следует оценивать перед началом и во время лечения, а дозировку следует корректировать, особенно в первые недели лечения. У пациентов с нарушением функции почек требуется особенно тщательный мониторинг (см. раздел 8). Существует риск нарушения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после трансплантации почек.

Ангионевротический отек

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл, описано развитие ангионевротического отека (см. раздел 9).

В случае развития ангионевротического отека лечение рамиприлом нужно прекратить. Следует незамедлительно провести неотложную терапию. За пациентом необходимо наблюдать по крайней мере в течение 12-24 часов. Пациента следует выписывать из больницы только после полного разрешения симптомов.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл, описано развитие ангионевротического отека кишечника (см. раздел 9). У таких пациентов отмечается боль в животе (с или без тошноты и рвоты).

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Вероятность и выраженность анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены повышается при приеме ингибиторов АПФ. Перед десенсибилизацией следует рассмотреть вопрос о временном прекращении приема рамиприла.

Мониторинг содержания электролитов: гиперкалиемия

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая рамиприл, описано развитие гиперкалиемии. Пациенты с риском развития гиперкалиемии включают пациентов с почечной недостаточностью, лиц старше 70 лет, пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом, пациентов, принимающих соли калия, калийсберегающие диуретики и другие действующие вещества, повышающие уровень калия в крови, и пациентов, у которых отмечаются такие состояния, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация или обострение хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз. При необходимости сопутствующего приема указанных выше препаратов, рекомендуется проводить регулярный мониторинг уровня сывороточного калия (см. раздел 13).

Мониторинг содержания электролитов: гипонатриемия

У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ), приводивший к возникновению гипонатриемии. Рекомендуется проводить регулярный мониторинг содержания натрия в сыворотке крови у пожилых пациентов и других пациентов с повышенным риском гипонатриемии.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, а также тромбоцитопения и анемия наблюдаются редко. Описаны случаи угнетения костного мозга. Для выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов. Более частый мониторинг рекомендуется в начальной фазе лечения и у пациентов с нарушением функции почек, у пациентов с сопутствующими заболеваниями соединительной ткани (например, системной красной волчанкой или склеродермией), у пациентов, получающих лечение другими лекарственными препаратами, которые могут изменять картину крови (см. раздел 9 и 13).

Этнические различия

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас.

По аналогии с прочими ингибиторами АПФ рамиприл менее эффективно снижает артериальное давление у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас; возможным объяснением служит более высокая распространенность низкого содержания ренина в популяции представителей негроидной расы с гипертонией.

Кашель

Во время лечения ингибиторами АПФ описывалось появление кашля. Как правило, кашель является упорным, непродуктивным и проходит после отмены лечения. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать кашель, вызванный ингибитором АПФ.

Применение во время беременности и в период кормления грудью

Беременность:

Не рекомендуется применение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности (смотри раздел 12).

Применение ингибиторов АПФ противопоказано в период второго и третьего триместра беременности (смотри разделы 10 и 12).

Эпидемиологические данные, касающиеся риска тератогенности после введения ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не были убедительными, тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если продолжение терапии ингибитором АПФ не является обязательным, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на иные варианты антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности во время беременности. В случае подтверждения беременности лечение ингибиторами АПФ следует безотлагательно прекратить и, по возможности, начать альтернативное лечение.

Установлено, что лечение ингибиторами АПФ во втором и третьем триместре оказывает токсическое влияние на плод (нарушение функции почек, маловодие, задержка окостенения костей черепа), и на новорожденных (почечная недостаточность, гипотония, гиперкалиемия) (смотри раздел 6). В случае экспозиции ингибиторами АПФ, начиная со второго триместра беременности рекомендуются контрольные ультрасонографические исследования функции почек и развития костей черепа. За новорожденными, матери которых принимают ингибиторы АПФ, следует тщательно наблюдать на предмет развития гипотензии, олигоурии и гиперкалиемии (смотри раздел 10).

Лактация:

Вследствие недостаточности доступной информации применение рамиприла во время кормления грудью (см. раздел 6) не рекомендуется, и предпочтение отдается альтернативному лечению с лучше установленным профилем безопасности во время кормления грудью, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы

Некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут влиять на способность пациентов концентрировать внимание и реакцию, следовательно, существует риск в тех

ситуациях, когда эти способности особенно важны (например, при работе с механизмами или транспортными средствами).

Эти эффекты могут возникнуть в особенности в начале лечения или при переходе с лечения другими препаратами. В течение нескольких часов после приема первой дозы или последующего повышения дозы не рекомендуется управлять транспортом или работать с механизмами.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Противопоказанные комбинации

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация на высокопоточных мембранах (например, полиакрилонитриловых мембранах) и аферез липопротеидов низкой плотности с сульфатом декстрана, вследствие повышенного риска тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 10). При необходимости такого лечения, у этих пациентов следует рассмотреть вопрос об использовании иного типа диализирующей мембраны или иного класса антигипертензивных препаратов.

Результаты клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при сочетанном применении ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается более высокой частотой нежелательных явлений, таких как гипотония, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией препаратом, действующим на РААС (см. разделы 6, 10 и 12).

Меры предосторожности

При приеме солей калия, гепарина, калийсберегающих диуретиков и других действующих веществ, повышающих уровень калия в плазме крови (включая блокаторы рецепторов ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин): Поскольку возможно развитие гиперкалиемии, в ходе лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

При приеме антигипертензивных препаратов (например, диуретиков) и других веществ, которые могут снижать артериальное давление (например, нитратов, трициклических антидепрессантов, анестетиков, приеме алкоголя, баклофена, альфузозина, доксазозина, празозина, тамсулозина, теразозина): Следует учитывать возможность увеличения риска появления гипотензии (смотри раздел 8 - Пациенты, получающие лечение диуретиками).

При приеме вазопрессорных симпатомиметиков и других веществ (например, изопроterenола, добутамина, допамина, адреналина), которые могут снижать антигипертензивный эффект рамиприла: Следует регулярно контролировать артериальное давление.

При приеме аллопуринола, иммунодепрессантов, кортикостероидов, прокаинамида, цитостатиков и других веществ, изменяющих количество лейкоцитов крови: Повышена вероятность гематологических реакций (см. раздел 12).

Соли лития: Экскреция лития может снижаться ингибиторами АПФ и, следовательно, может повышаться токсичность лития. Необходимо контролировать уровень лития.

Гипогликемические препараты, включая инсулин: Могут возникать гипогликемические реакции. Следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота: Следует учесть возможность снижения гипотензивного эффекта рамиприла. Кроме того, одновременное применение ингибитора АПФ и НПВП может привести к ухудшению функции почек и повышению уровня калия в сыворотке крови.

Ингибиторы фермента mTOR-киназы: У пациентов, применяющих одновременно препараты такие как ингибиторы фермента mTOR-киназы (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус), терапия может сопровождаться повышенным риском ангионевротического отека. Следует соблюдать осторожность при начале лечения.

14. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ

Хранить при температуре не выше 25°C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года

Не применять лекарственное средство по истечении срока годности, указанного на упаковке. Срок годности означает последний день указанного месяца.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

16. УПАКОВКА

Блистеры ОРА/АI/PVC/АI. 1 блистер по 14 капсул или 2 блистера по 14 капсул в литографической картонной коробке.

17. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша