

25436 - 2018

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рамиприл 2,5 мг, 5 мг, 10 мг таблетки

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

*Действующее вещество:* рамиприл

Рамиприл 2,5 мг таблетки

Каждая таблетка содержит 2,5 мг рамиприла.

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:* лактоза (в виде моногидрата).

Рамиприл 5 мг таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг рамиприла.

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:* лактоза (в виде моногидрата).

Рамиприл 10 мг таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг рамиприла.

*Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:* лактоза (в виде моногидрата).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Рамиприл 2,5 мг таблетки

Таблетки светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны, допускаются вкрапления более темного цвета.

С помощью риски таблетку можно разделить на две равные дозы.

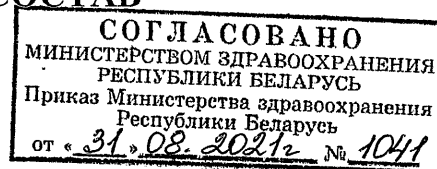
Рамиприл 5 мг и 10 мг таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской с одной стороны.

Риска предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, не предназначена для деления на равные дозы.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1 Показания к применению**

- Лечение артериальной гипертензии: для снижения артериального давления как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными лекарственными препаратами.
- Предупреждение потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений (см. раздел 4.2): снижение количества сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта и смерти) у пациентов с:



2543Б - 2018

- проявлениями атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний (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 (см. раздел 5.1).
- Вторичная профилактика у пациентов с острым инфарктом миокарда: снижение риска смерти, начиная с острой фазы инфаркта миокарда, у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при назначении через 48 часов после начала заболевания.
- Лечение гломерулярных заболеваний почек:
  - начальная стадия диабетической нефропатии, проявляющаяся наличием микроальбуминурии;
  - выраженная диабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии у пациентов с хотя бы одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 5.1);
  - выраженная недиабетическая нефропатия с наличием макропротеинурии  $\geq 3$  г/день (см. раздел 5.1).
- Лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями.

## 4.2 Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

#### Взрослые

#### Пациенты, проходившие лечение диуретиками

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

Нехватка солей и жидкости в организме подлежит предварительной коррекции до начала лечения рамиприлом, диуретики следует предварительно ограничить или отменить, не позднее, чем за 2-3 дня (см. раздел 4.4). Лечение пациентов, которым не отменили прием диуретиков, следует начинать наименьшей разовой дозой 1,25 мг рамиприла. Необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Последующая доза рамиприла должна корректироваться в соответствии с целевым уровнем артериального давления.

#### *Лечение артериальной гипертензии*

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

Рамиприл можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими классами лекарственных препаратов для лечения гипертензии.

<b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

25436 - 2018

Начальная доза

Лечение рамиприлом необходимо начинать с первоначальной дозы в 2,5 мг ежедневно.

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

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.

***Предупреждение потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений***Начальная доза

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

Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

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

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

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

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

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

Титрация и индивидуальная поддерживающая доза

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

25436 - 2018

держивающую суточную дозу рекомендуется делить на 2 приема. Максимальная суточная доза – 10 мг.

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

### ***Лечение заболеваний почек***

#### *У пациентов с диабетом и микроальбуминурией*

##### Начальная доза

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

##### Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом рамиприла. 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 один раз в день.

##### Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

Дозу последовательно увеличивают в зависимости от переносимости пациентом рамиприла. 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 $\geq 3$ 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 рамиприла. Рекомендуется удвоить суточную дозу до 2,5 мг через 2 недели лечения, а затем до 5 мг по прошествии следующих 2 недель.

### ***Лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями***

##### Начальная доза

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

##### Титрация индивидуальной поддерживающей дозы

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Особые группы пациентов*Пациенты с нарушением функции почек*

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

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

*Пациенты с нарушением функции печени* (см. раздел 5.2)

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

*Пожилые пациенты*

Начальная доза должна быть ниже, а последующее титрование дозы более постепенным из-за повышенного риска возникновения нежелательных реакций, особенно у очень пожилых и ослабленных пациентов. Рекомендуемая начальная суточная доза – 1,25 мг рамиприла.

*Дети*

Рамиприл 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 препарат каждый день в одно и то же время. Рамиприл можно принимать во время или вне приема пищи, поскольку биодоступность не зависит от приема пищи. Рамиприл необходимо принимать с достаточным количеством жидкости. Нельзя разжевывать или измельчать таблетку перед приемом.

*Таблетку 2,5 мг можно разделить на две равные дозы с помощью риски.*

*Таблетки 5 мг и 10 мг нельзя разделить на две равные дозы. Риска предназначена исключительно для разламывания ~~таблетки с целью облегчения~~*

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

проглатывания, а не для разделения на равные дозы. 2543Б - 2018

Пациента следует информировать о том, что, если принята большая, чем обычно доза лекарственного препарата Рамиприл, следует обратиться к своему лечащему врачу или немедленно отправиться в ближайшую больницу. При этом нельзя самостоятельно управлять транспортным средством, рекомендуется пригласить с собой кого-нибудь из окружения в качестве сопровождающего или вызвать бригаду «Скорой помощи». Для того, чтобы врач мог побыстрее определить причину, нужно взять с собой упаковку принятого лекарственного препарата.

В случае пропуска дозы нужно просто принять следующую дозу в обычное для нее время. Нельзя принимать двойную дозу, чтобы восполнить забытую.

#### 4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (наследственный, идиопатический или по причине приема иАПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II));
- совместное применение с сакубитрилом/валсартаном (см. разделы 4.4 и 4.5);
- экстракорпоральные методики лечения, в ходе которых имеет место контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5);
- установленный стеноз почечной артерии (двухсторонний, в случае одной почки - односторонний);
- 2-й и 3-й триместр беременности;
- рамиприл не следует принимать пациентам с пониженным артериальным давлением или гемодинамически нестабильным состоянием;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин);
- одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

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

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

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

25435 - 2018

особенно пациентам с диабетической нефропатией.

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

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

### Особые группы пациентов

#### **Беременность**

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

#### **Пациенты с повышенным риском гипотензии**

*Пациенты с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Пациенты с повышенной активностью РААС подвержены риску резкого падения артериального давления и ухудшения функции почек, в ходе ингибирования АПФ, особенно, в начале лечения или при первом увеличении дозы иАПФ или совместно принимаемых диуретиков.

Возможные проявления повышенной активности РААС необходимо учитывать, осуществляя постоянное медицинское наблюдение, включающее мониторинг артериального давления, в случаях, например:

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

25435 - 2018

стеноз);

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

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

*Преходящая 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.

*Пожилые пациенты*

(см. раздел 4.2).

### Хирургия

Рекомендуется прекратить лечение иАПФ (в том числе рамиприлом), по возможности за день до операции.

### Мониторинг почечной функции

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

### Ангионевротический отек

Сообщалось о случаях ангионевротического отека у пациентов, проходивших лечение иАПФ, включая рамиприл (см. раздел 4.8). Риск развития ангионевротического отека может быть повышен у пациентов, принимающих сопутствующие лекарства, такие как ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках) (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или ингибиторы нейтральной эндопептидазы (например, рацекадотрил).

Совместное применение рамиприла и сакубитрила/валсартана противопоказано из-за увеличенного риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3



и 4.5).

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

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

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

#### **Анафилактические реакции во время сенсibilизации**

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

#### **Гиперкалиемия**

Гиперкалиемия наблюдалась у некоторых пациентов, проходивших лечение иАПФ, включая рамиприл. Пациенты с риском развития гиперкалиемии включают пациентов с почечной недостаточностью; в возрасте >70 лет; неконтролируемым сахарным диабетом; употребляющих соли калия, калийсберегающие диуретики или другие вещества, повышающие содержание калия в плазме; а также такие условия как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Во время одновременного лечения этими лекарственными препаратами необходим строгий мониторинг концентрации калия в сыворотке (см. раздел 4.5).

#### **Гипонатриемия**

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

#### **Нейтропения/агранулоцитоз**

Нейтропения/агранулоцитоз также, как и тромбоцитопения и анемия, встречаются редко, также сообщалось об угнетении костного мозга. Рекомендуется проводить мониторинг количества лейкоцитов для предотвращения возможной лейкопении. Более детальный мониторинг рекомендуется проводить на начальных этапах лечения и у пациентов с нарушением почечной функции, с сопутствующим коллагенозом (красная волчанка или

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

25435 - 2018

склеродермия), проходивших лечение другими лекарственными препаратами, которые могут повлиять на картину крови (см. разделы 4.5 и 4.8).

### Этнические различия

Риск возникновения ангионевротического шока при приеме иАПФ более вероятен у темнокожих пациентов, чем у других пациентов.

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

### Кашель

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

### Информация о вспомогательных веществах

Препарат Рамиприл содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать этот лекарственный препарат.

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

### Противопоказанные комбинации

Совместное применение иАПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3 и 4.4). Лечение препаратом Рамиприл следует начинать не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Применение сакубитрила/валсартана следует начинать не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Рамиприл.

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

### Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

На основе имеющихся данных двойная блокада РААС с применением иАПФ, АРА II или алискирена не может быть рекомендована любому па-

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения

10

2543 - 2018

циенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью ( $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) одновременное применение алискирена с иАПФ или АРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и АРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Использование рамиприла в комбинации с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендовано у других пациентов.

#### Нерекомендованные комбинации

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

#### Предосторожности в использовании

- антигипертензивные средства (диуретики) и другие вещества, способные снижать артериальное давление (например, нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, употребление алкоголя, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного эффекта рамиприла. Потенциальный риск гипотензии должен быть исключен (см. раздел 4.2);
- вазопрессивные симпатомиметики и другие вещества (например, изопроterenол, добутамин, допамин, адреналин): возможно ослабление гипотензивного эффекта рамиприла (рекомендуется тщательный контроль артериального давления);
- аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммуносуппрессанты, системные кортикостероиды и другие лекарственные средства, влияющие на картину крови: возрастает вероятность гематологических реакций (см. раздел 4.4);
- соли лития: иАПФ могут вызывать увеличение концентрации лития в сыворотке, в результате чего возрастает кардиотоксичность и нейротоксичность лития (требуется регулярный мониторинг уровня лития в сыворотке);
- антидиабетические средства, включая инсулин: возможно возникновение гипогликемических реакций. Рекомендуется проводить особо тщательный мониторинг уровня сахара в крови;

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

25435 - 2018

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обезболивающие и ацетилсалициловая кислота: возможно ослабление гипотензивного эффекта рамиприла; возможно повышение риска нарушения функции почек и увеличения концентрации калия в сыворотке;
- ингибиторы mTOR или вилдаглиптин: риск развития ангионевротического отека может быть повышен у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, такие как вилдаглиптин или ингибиторы mTOR (такие как, темсиролимус, эверолимус, сиролимус);
- ингибиторы нейтральной эндопептидазы: потенциальное повышение риска развития ангионевротического отека было зарегистрировано при совместном применении иАПФ с ингибиторами нейтральной эндопептидазы, такими как рацекадотрил;
- сакубитрил/валсартан: противопоказано одновременное применение иАПФ с сакубитрилом/валсартаном, поскольку это повышает риск возникновения ангионевротического отека;
- десенсибилизирующая терапия: вероятность и серьезность анафилактических и анафилактоидных реакций к яду насекомых возрастает при приеме иАПФ. Предполагается, что похожий эффект также может возникать при взаимодействии с другими аллергенами.

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### *Беременность*

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

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

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Период лактации*

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

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

Некоторые нежелательные эффекты (гипотензия, головокружение) могут снижать реакцию и концентрацию внимания пациента, что может повлиять на его способность управлять автомобилем и механизмами. Это наиболее вероятно в начале лечения, во время увеличения дозы, смены лекарственного препарата и при взаимодействии с алкоголем. Не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами в течение нескольких часов после приема первой дозы или увеличения дозы.

**4.8 Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

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

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	эозинофилия	нечасто
	лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения	редко
	угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактиче	частота неизвестна

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

	ских или анафилактических реакций на яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных антител	
Эндокринные нарушения	синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	повышение концентрации калия в крови	часто
	анорексия, снижение аппетита	нечасто
	снижение концентрации натрия в крови	частота неизвестна
Психические нарушения	подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость	нечасто
	спутанность сознания	редко
	нарушение внимания	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение	часто
	вертиго, парестезия, агевзия (потеря вкуса), дисгевзия (нарушение вкуса)	нечасто
	тремор, нарушение равновесия	редко
	церебральная ишемия, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, ощущение жжения, паросмия (нарушение восприятия запахов)	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения	нечасто
	конъюнктивит	редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нарушение слуха, шум в ушах	редко
Нарушения со стороны сердца	ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмия, учащенное сердцебиение, периферические отеки	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	чрезмерное снижение артериального давления (АД), нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния (обморок)	часто
	«приливы» крови к коже лица	нечасто
	стеноз сосудов, недостаточная перфузия, васкулит	редко
	синдром Рейно	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	сухой, непродуктивный кашель, бронхит, синусит, диспноэ	часто
	бронхоспазм, включая обострение астмы, заложенность носа	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота	часто

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

	та, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	
	панкреатит, в том числе и с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме иАПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы, интестинальный ангионевротический отек, боли в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта	нечасто
	глоссит	редко
	афтозный стоматит	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови	нечасто
	холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения	редко
	острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (имел место единичный летальный исход)	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	кожная сыпь	часто
	ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенная потливость)	нечасто
	эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис	редко
	реакции фотосенсибилизации	очень редко
	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, ухудшение течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	мышечные судороги, миалгия	часто
	артралгия	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, усиление существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови	нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо	нечасто
	гинекомастия	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	боли в груди, чувство усталости	часто
	повышение температуры тела	нечасто
	астения	редко

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Дети

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

- тахикардия, заложенность носа и ринит: часто у детей и нечасто у взрослых;
- конъюнктивит: часто у детей и редко у взрослых;
- тремор и крапивница: нечасто у детей и редко у взрослых.

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

***Сообщение о нежелательных реакциях***

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с использованием лекарственного препарата в постмаркетинговом периоде с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Товарищеский пер., 2а, 220037, Республика Беларусь, сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by).

**4.9 Передозировка***Симптомы интоксикации*

Симптомы, связанные с передозировкой иАПФ, могут включать: повышенную периферическую вазодилатацию (сопровождающаяся гипотензией, шоком), брадикардию, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность.

*Лечение*

Пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, лечение должно определяться характером и сроком назначения лекарственного препарата, а также типом и тяжестью симптомов. Помимо общих мер, направленных на выведение рамиприла из организма (например, промывание желудка, назначение адсорбентов) и мер по восстановлению гемодинамически стабильного состояния, может потребоваться применение альфа-1-адренергических агонистов или ангиотензина II. Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, почти не диализируется.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

<b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--



25436 - 2018

### 5.1 Фармакодинамические свойства

**Фармакотерапевтическая группа:** средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ.

**Код АТХ:** C09AA05

Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, является длительно действующим ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). В плазме крови и тканях АПФ катализирует переход ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и расщепление активного вазодилататора брадикинина. Уменьшение образования ангиотензина II и повышение активности брадикинина приводит к расширению сосудов и вносит свой вклад в кардиозащитное и эндотелийзащитное действие рамиприла. Ангиотензин II стимулирует высвобождение альдостерона, в связи с этим рамиприл вызывает снижение секреции альдостерона.

#### *Гипотензивное действие*

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

У большинства пациентов заметный гипотензивный эффект наступает через 1-2 часа после приема внутрь однократной дозы. Максимальный эффект от однократной дозы достигается через 3-6 часов после приема внутрь. Гипотензивное действие однократной дозы обычно длится в течение 24 часов. Максимальный гипотензивный эффект при непрерывном лечении рамиприлом, как правило, наступает через 3-4 недели. Было показано, что гипотензивный эффект при долгосрочной терапии сохраняется в течение 2 лет. Резкое прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного обратного повышения артериального давления.

#### *Сердечная недостаточность*

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

<b>СОГЛАСОВАНО</b> МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	17
--	----

25436 - 2018

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В плацебо контролируемом клиническом исследовании (НОРЕ) рамиприл назначали в качестве профилактического средства в дополнение к стандартной терапии 9200 пациентам с повышенным кардиоваскулярным риском в результате сосудистых нарушений (например, 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 (ЛПВП), курение). В этом исследовании было показано, что рамиприл существенно снижает частоту инфарктов миокарда, инсультов и смертельных исходов в результате кардиоваскулярных заболеваний.

Исследование НОРЕ: Основные результаты

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

Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда

В исследование AIRE было включено более 2000 пациентов с преходящими/постоянными клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. Лечение рамиприлом было начато через 3-10 дней после острого инфаркта миокарда. Исследование показало,

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

25436 - 2018

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

#### Нефропротекторные свойства

В исследовании MICRO-HOPE 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 исследовании 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 ( $\geq 3$  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 исследования в виде удвоения исходного уровня концентрации сывороточного креатинина и/или терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН) (потребность в гемодиализе или почечной трансплантации) была отмечена у 23,1 % пациентов в группе рамиприла, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 45,5 % ( $p = 0,02$ ).

#### **5.2 Фармакокинетические свойства**

##### *Всасывание*

После приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте:

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

25436 - 2018

максимальное содержание рамиприла в плазме крови достигается в течение часа и составляет не менее 56 % от принятой дозы, практически не зависит от одновременного приема пищи. После перорального приема максимальная концентрация рамиприла и рамиприлата в плазме крови достигается через 2-4 часа. Постоянная плазменная концентрация рамиприлата после ежедневного приема обычных доз рамиприла достигается приблизительно на 4 день лечения.

#### *Распределение*

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

#### *Метаболизм*

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

#### *Выведение*

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

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

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

#### *Особые группы пациентов*

У пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.2) почечное выведение рамиприлата снижено, поскольку почечный клиренс рамиприлата прямо коррелирует с клиренсом креатинина. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме, которая снижается более медленно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. раздел 4.2). Снижение печеночной функции приводит к замедленному выведению рамиприлата, содержание рамиприла в плазме крови у таких пациентов повышено. Тем не менее, максимальное содержание рамиприлата у пациентов со сниженной функцией печени не отличается от максимального содержания, наблюдае-

мого у пациентов с нормальной функцией печени.

#### *Кормление грудью*

При однократном приеме внутрь разовой дозы не определялся уровень рамиприла и его метаболита в грудном молоке. Однако эффект множественных доз неизвестен.

#### *Дети и подростки*

Фармакокинетический профиль рамиприла изучался у 30 педиатрических пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 2 до 16 лет, весом  $\geq 10$  кг. После приема в дозах от 0,05 до 0,2 мг/кг рамиприл быстро и интенсивно метаболизировался до рамиприлата. Пиковая концентрация рамиприлата в плазме достигалась через 2-3 часа. Экспозиция дозы 0,05 мг/кг у детей была сопоставима с экспозицией дозы 5 мг у взрослых. Уровень воздействия дозы 0,2 мг/кг у детей превышал уровень воздействия максимальной рекомендуемой дозы 10 мг у взрослых.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

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

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

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

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

У самцов и самок крыс не было отмечено снижения фертильности.

Введение рамиприла самкам крыс в период внутриутробного развития и в период 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:**

натрия гидрокарбонат,

крахмал кукурузный прежелатинизированный,

кроскармеллоза натрия,



натрия стеарил фумарат,

лактоза моногидрат,

в состав таблеток 2,5 мг дополнительно входит железа оксид желтый (E172).

#### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

#### **6.3 Срок годности**

2 года.

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

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

#### **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

Дозировка 2,5 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона. По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Дозировка 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

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

ООО «АмантисМед»,

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

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

РУ № 18/03/2796

#### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 05.03.2018

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

#### **11. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

По рецепту.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь