

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дилапрел®
капсулы 10 мг

ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия

Торговое наименование: Дилапрел®

Международное непатентованное наименование: рамиприл

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит *активное вещество* рамиприл – 0,010 г, *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат – 0,1355 г, кремния диоксид коллоидный – 0,0030 г, кальция стеарат – 0,0015 г и *капсулы твердые желатиновые*: титана диоксид – 2 %, желатин – до 100 %.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 3 белого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: С09АА05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Образующийся под влиянием ферментов печени активный метаболит рамиприла – рамиприлат – является длительно действующим ингибитором АПФ, представляющим собой пептидилдипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II и распад брадикинина. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления (АД). Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротективное и эндотелиопротективное действие рамиприла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению сывороточных влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

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

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении лежа и стоя без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Рамиприл значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1-2 часа после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3-9 часов, и сохраняется в течение 24 часов. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3-4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома отмены).

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

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

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла уменьшает скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа и трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие либо сосудистых поражений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), либо сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего холестерина (ОХ), снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ОХ-ЛПВП), курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки), при приеме рамиприла начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда снижается риск показателя смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) /резистентной к терапии (на 27%), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26%).

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

Фармакокинетика

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50-60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания.

В печени метаболизируется с образованием активного метаболита рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ, чем рамиприл) и неактивных метаболитов – дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также глюкуронидов рамиприла и рамиприлата. Все образуемые метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют. Связь с белками плазмы крови для рамиприла – 73%, рамиприлата – 56%.

После приема рамиприла внутрь максимальные плазменные концентрации рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2-4 часа соответственно.

Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2,5-5 мг – 15-28%; для рамиприлата – 45%. После ежедневного приема 5 мг/сут стабильная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается к 4 дню. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для рамиприла – 5,1 ч; в фазе распределения и элиминации снижение концентрации рамиприлата в сыворотке крови происходит с $T_{1/2}$ равным 3 ч, затем следует переходная фаза с $T_{1/2}$ равным 15 ч и длительная конечная фаза с очень низкими концентрациями рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ равным 4-5 дней. $T_{1/2}$ увеличивается при хронической почечной недостаточности (ХПН). Объем распределения рамиприла – 90 л, рамиприлата – 500 л.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко.

Выводится почками – 60%, через кишечник – 40% (преимущественно в виде метаболитов). При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению клиренса креатинина (КК); при нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат; при сердечной недостаточности концентрация рамиприлата повышается в 1,5-1,8 раза.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

Показания к применению

- эссенциальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности, в комбинации с диуретиками);
- диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические или клинически выраженные стадии, в том числе с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией;
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:
 - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование,
 - у пациентов с инсультом в анамнезе,
 - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий,
 - у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ХС-ЛПВП, курение);
- сердечная недостаточность, развившаяся в течение первых нескольких дней (со вторых по девятые сутки) после острого инфаркта миокарда (см. раздел «Фармакодинамика»).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из компонентов препарата (см. раздел «Состав»);
ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ), в анамнезе – риск быстрого развития ангионевротического отека;
- гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт.ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- первичный гиперальдостеронизм;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин при поверхности тела 1,73 м²);
- гемодиализ;
- беременность, период лактации;
- нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не изучены);
- аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
- гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дополнительные противопоказания при применении препарата Дилапрел® в острой стадии инфаркта миокарда

тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA);

- нестабильная стенокардия;
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- легочное сердце.

С осторожностью

- состояния, при которых чрезмерное снижение артериального давления является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий);
- состояния, сопровождающиеся повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек:
 - выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия,
 - хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с антигипертензивным действием,

- гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек),
 - предшествующий прием диуретиков,
 - нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения;
 - нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС, см. выше «состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС»);
 - сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии);
 - нарушения функции почек (КК более 20 мл/мин при поверхности тела 1,73 м²)(риск развития гиперкалиемии и лейкопении);
 - состояние после трансплантации почек;
- системные заболевания соединительной ткани в т.ч. системная красная волчанка, системная склеродермия, сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза);
- пожилой возраст (риск усиления антигипертензивного действия);
 - гиперкалиемия.

Применение при беременности и в период лактации

Дилапрел[®] не следует применять при беременности. Поэтому перед началом лечения следует убедиться в отсутствии беременности.

Если пациентка забеременела в период лечения, необходимо как можно раньше заменить лекарственную терапию Дилапрелом[®] на другую терапию. В противном случае существует риск нарушения развития почек плода, снижения артериального давления плода и новорожденного, нарушения функции почек, гиперкалиемии, гипоплазии костей черепа, олигогидрамниона, контрактуры конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких, особенно в I триместре беременности.

Если лечение Дилапрелом[®] необходимо в период лактации, то грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Капсулы необходимо проглатывать целиком и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (то есть капсулы могут приниматься как до, так и во время или после еды). Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата больным.

Артериальная гипертензия

Внутрь, начальная доза – 2,5 мг, однократно, утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удастся нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг препарата Дилапрел[®] в сутки. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы – 10 мг в сутки. В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг в сутки при недостаточном антигипертензивном эффекте суточной дозы 5 мг возможно добавление к лечению других антигипертензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза – 1,25 мг/сут*. В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию дозу можно увеличивать. Рекомендуется удваивать ее с интервалами в 1-2

недели. Дозы от 2,5 мг и более принимать однократно или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза – 10 мг.

При сердечной недостаточности, развившейся в течение первых нескольких дней (со вторых по девятые сутки) после острого инфаркта миокарда

Начальная доза – 5 мг, разделенная на 2 приема, по 2,5 мг утром и вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней давать по 1,25 мг 2 раза в сутки*. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на две дозы, может даваться однократно.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг.

В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным.

Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом Дилапрел®, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы – 1,25 мг 1 раз в сутки*. Особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

При диабетической или недиабетической нефропатии

Начальная доза – 1,25 мг 1 раз в сутки*.

Доза может увеличиваться до 5 мг один раз в сутки.

Максимальная суточная доза – 5 мг.

Применение препарата Дилапрел® у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При КК от 50 до 20 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг*.

Максимальная суточная доза – 5 мг.

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

Начальная доза снижается до 1,25 мг/сут*. Пациенты с предшествующей терапией диуретиками

Необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Дилапрел® или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла*, принимаемой 1 раз в день, утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) петлевых диуретиков больные должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 часов во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза снижается до 1,25 мг/сут*. Пациенты с нарушениями функции печени

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

* в этом случае можно использовать препарат рамиприл в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг с риской.

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения:

очень часто: ($\geq 10\%$);

часто: ($\geq 1\% - < 10\%$);

нечасто: ($\geq 0,1\% - < 1\%$);

редко: ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$);

очень редко: ($< 0,01\%$, включая отдельные сообщения);

частота неизвестна: по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто – чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния, боли в груди;

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

Со стороны мочеполовой системы:

нечасто – нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление существующей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо;

частота неизвестна – гинекомастия.

Со стороны центральной нервной системы:

часто – головная боль, ощущение «легкости» в голове, чувство усталости;

нечасто – головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), подавленное настроение, тревожность, повышенная возбудимость, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость;

редко – тремор, развитие или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит, астения, нарушение равновесия, спутанность сознания;

частота неизвестна – синдром Рейно, ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, парестезии (ощущение жжения), паросмия (нарушение восприятия запахов), нарушение внимания, депрессия.

Со стороны органов чувств:

нечасто – зрительные нарушения, включая расплывчатость зрения;

редко – конъюнктивит, нарушения слуха, шум в ушах;

Со стороны костно-мышечной системы:

часто – мышечные судороги, миалгия;

нечасто – артралгия.

Со стороны пищеварительной системы:

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

нечасто – панкреатит, в том числе и с летальным исходом, повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротический отек, боль в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение

активности печеночных ферментов (аминотрансферазы АЛТ, АСТ) и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови, анорексия, снижение аппетита; редко – глоссит, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна – афтозный стоматит, острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Со стороны дыхательной системы:

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

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

Со стороны кожных покровов:

часто – кожная сыпь, в частности макулезно-папулезная;

нечасто – 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);

редко – эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис;

очень редко – реакции фотосенсибилизации;

частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция, анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных антител.

Со стороны органов кроветворения:

нечасто – эозинофилия;

редко – лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения;

частота неизвестна – угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Прочие:

нечасто – гипертермия.

Лабораторные показатели:

часто – повышение содержания калия в крови;

неизвестная частота – снижение содержания натрия в крови. Сообщалось о случаях развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, которые принимали инсулин и пероральные гипогликемические лекарственные средства.

Передозировка

Симптомы: чрезмерная вазодилатация с развитием выраженного снижения артериального давления, шока; брадикардия, нарушение водно-электролитного равновесия, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: в легких случаях передозировки – промывание желудка, прием абсорбентов и натрия сульфата (желательно в течение 30 мин после приема).

При выраженном снижении артериального давления – восполнение объема циркулирующей крови, восстановление показателей водно-электролитного баланса крови, внутривенное введение катехоламинов, ангиотензина II; при брадикардии – постановка искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитрильных мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации и использование декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности увеличивает риск развития тяжелых анафилактических реакций.

Не рекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном) возможно более выраженное повышение содержания калия в сыворотке крови (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С антигипертензивными средствами (особенно диуретиками) и другими препаратами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами), отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

С инъекционными препаратами золота редко возможны гиперемия лица, тошнота, рвота, гипотензия.

Со снотворными, наркотическими анальгетиками, средствами для общей анестезии и обезболивающими средствами возможно усиление антигипертензивного действия.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином) отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными глюкокортикостероидами и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивается риск развития лейкопении.

С солями лития отмечается повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития.

С гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины, бигуанидами), инсулином в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием рамиприла возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития гипогликемии.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин, ацетилсалициловая кислота) возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышение содержания калия в сыворотке крови.

С гепарином возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

С натрием хлоридом возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

С этанолом отмечается усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

С эстрогенами отмечается ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых: ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчел, ос) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо

проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

Особые указания

Лечение Дилапрелом[®] обычно является длительным, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Оно также требует регулярного врачебного контроля, в частности у пациентов с нарушенной функцией печени и почек.

Перед началом лечения препаратом Дилапрел[®] необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или по крайней мере снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата Дилапрел[®] (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможностью развития у них декомпенсации вследствие увеличения объема циркулирующей крови).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно петлевых) необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8-ми часов для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Дилапрел[®] применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, так как у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. раздел «С осторожностью»).

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

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием острой почечной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, так как они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ; в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии вследствие уменьшения объема циркулирующей крови и снижения концентрации натрия в крови.

Во время лечения препаратом Дилапрел[®] не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД.

В случае повторного развития выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отека в области лица (губ, век) или языка, нарушении глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата.

Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и

требует проведения неотложных мер по его купированию: подкожное введение 0,3-0,5 мг или внутривенное капельное введение 0,1 мг адреналина (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением глюкокортикостероидов (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных средств (блокаторов H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C₁-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к адреналину ингибиторов фермента C₁-эстеразы. Больной должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 часов.

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

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

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилонитрильных мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Дилапрел® и такого рода мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Перед началом и во время терапии ингибиторами АПФ необходим подсчет общего числа лейкоцитов и определение лейкоцитарной формулы.

Безопасность и эффективность применения Дилапрела® у детей и подростков до 18 лет не установлена.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У новорожденных имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ (получаемых беременными и после родов).

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата Дилапрел® может привести к развитию выраженного снижения артериального давления, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием острой почечной недостаточности. Больные злокачественной артериальной гипертензией или

сопутствующей декомпенсированной ХСН должны начинать лечение в условиях стационара.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Дилапрел® может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Дилапрел® (до 1 раза в месяц в первые 3-6 месяцев) особенно важен у больных с повышенным риском нейтропении – при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани или у пациентов, получающих высокие дозы препарата, а также при первых признаках развития инфекции. При подтверждении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) терапию ингибиторами АПФ следует прекратить.

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

Контроль концентрации электролитов: рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью.

Рекомендуется контролировать *показатели общего анализа крови* для выявления возможной лейкопении. Более регулярный контроль рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные средства, способные изменять картину периферической крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у больных с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадка, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

При появлении желтухи или значимого повышения активности печеночных ферментов (аминотрансферазы АЛТ, АСТ) лечение препаратом Дилапрел® следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за больным.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

В период лечения препаратом Дилапрел® необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно головокружение, особенно после начальной дозы ингибитора АПФ у больных, принимающих диуретические лекарственные средства).

Форма выпуска

Капсулы 10 мг.

По 7, 10 или 14 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 7 капсул или 1, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 капсул или 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 капсул вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование, адрес производителя препарата и адрес места производства

ЗАО “Вертекс”, Россия

Юридический адрес: 196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Производство/адрес для направления претензий потребителей:

199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 24 линия, д. 27-а.

Тел./факс: