

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## РАМІ САНДОЗ® (RAMI SANDOZ®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* раміприл;

1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид осаджений, гліцину гідрохлорид, гліцерол дибегенат, заліза оксид жовтий (E 172) (для таблеток по 2,5 мг), заліза оксид червоний (E 172) (для таблеток по 5 мг).

### **Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 2,5 мг:* світло-жовтого кольору, злегка плямисті капсулоподібні, з рискою з одного боку;

*таблетки по 5 мг:* світло-рожевого кольору, злегка плямисті капсулоподібні, з рискою з одного боку;

*таблетки по 10 мг:* білі або майже білі капсулоподібні, з рискою з одного боку.

### **Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ С09АА05.

### **Фармакологічні властивості.**

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор) ангіотензин II, а також розщеплення активного вазодилататора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розщеплення брадикініну призводить до розширення кровоносних судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат сприяє зменшенню секреції альдостерону. Реакція на монотерапію інгібіторами АПФ у середньому була менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої характерний низький рівень реніну при артеріальній гіпертензії), ніж у представників інших рас.

### **Фармакодинаміка.**

Прийом раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Як правило, значних змін ниркового плазматокру або швидкості клубочкової фільтрації не відбувається. Призначення раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні хворого, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає через 1-2 години після прийому разової дози препарату. Максимальний ефект одноразової дози зазвичай досягається через 3-6 годин.

Антигіпертензивний ефект після прийому разової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається через 3-4 тижні. При довготривалій терапії він зберігається протягом 2 років.

Після раптового припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів з недіабетичною або діабетичною вираженою нефропатією раміприл знижує швидкість прогресування ниркової недостатності та настання термінальної стадії ниркової недостатності, внаслідок цього виникає необхідність у проведенні діалізу або трансплантації нирки. У пацієнтів, які мають недіабетичну або діабетичну початкову нефропатію, раміприл зменшує екскрецію альбуміну.

Дані досліджень показали, що раміприл статистично достовірно знижує частоту виникнення інфаркту міокарда, інсульту або летальності від серцево-судинних хвороб. Крім того, раміприл зменшує загальну летальність і необхідність у реваскуляризації, а також затримує виникнення і прогресування застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії у загальній групі пацієнтів і серед

хворих на цукровий діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігалися у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

#### *Фармакокінетика.*

**Всмоктування.** Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, ступінь всмоктування становить щонайменше 56 % і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального застосування раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальні концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2-4 години після прийому раміприлу. Після застосування звичайних доз раміприлу 1 раз на добу рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові досягається приблизно на 4 день лікування.

**Розподіл.** Зв'язування раміприлу з білками плазми крові становить приблизно 73 %, а раміприлату – 56 %.

**Метаболізм.** Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату, дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти і глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

**Виведення.** Виведення метаболітів відбувається переважно шляхом ниркової екскреції. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові є багатофазним. Через потужне насичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію зі зв'язку з ферментом раміприлат має пролонговану термінальну фазу виведення при дуже низьких концентраціях у плазмі крові.

Після прийому повторних доз раміприлу 1 раз на добу ефективний період напіввиведення становить 13-17 годин для доз 5-10 мг і більше для нижчих доз (1,25-2,5 мг). Різниця зумовлена тим, що здатність ферменту до зв'язування з раміприлатом є насичувальною.

При пероральному прийомі разової дози препарату ані раміприл, ані його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

**Пацієнти з порушенням функції нирок** (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату у плазмі крові, які знижуються повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

**Пацієнти з порушенням функції печінки** (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушенням функції печінки метаболізм раміприлу з утворенням раміприлату був уповільнений через зниження активності печінкових естераз, а рівні раміприлу у плазмі крові у цих пацієнтів були підвищені. Втім, максимальні концентрації раміприлату у цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб із нормальною функцією печінки.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);

- цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;

- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику;

- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу.

Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до активної речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших інгібіторів АПФ; ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний або пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ); стеноз ниркової артерії (двосторонній або стеноз артерії однієї нирки); тяжка ниркова недостатність; первинний гіперальдостеронізм.

Препарат не застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Препарат протипоказаний жінкам, які планують завагітніти.

Не застосовувати разом з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, що призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад, поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Протипоказані комбінації.**

Методи екстракорпоральної терапії, у результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із застосуванням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, мембрани з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату – з огляду на підвищений ризик тяжких анафілактоїдних реакцій. Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання щодо використання діалітичних мембран іншого типу або антигіпертензивних засобів іншого класу.

#### **Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) антагоністами рецепторів ангіотензину II, інгібіторами АПФ або аліскіреном.**

Комбінація інгібіторів АПФ (включаючи раміприл) або антагоністів рецепторів ангіотензину II з аліскіреном протипоказана пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і не рекомендується іншим категоріям пацієнтів.

#### **Комбінації, що вимагають запобіжних заходів.**

*Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин):* може виникнути гіперкаліємія, тому потрібне ретельне моніторування рівня калію у плазмі крові.

*Антигіпертензивні препарати (наприклад, діуретики) та інші засоби, що здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, етанол, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин):* очікується посилення гіпотензивного ефекту.

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), що можуть зменшити антигіпертензивний ефект раміприлу:* рекомендується контроль артеріального тиску.

*Алопуринол, імуносупресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть змінити кількість клітин крові:* підвищена імовірність гематологічних реакцій.

*Солі літію:* інгібітори АПФ зменшують екскрецію літію, тому може підвищуватися імовірність літієвої токсичності. Рекомендується контролювати рівень літію.

*Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін:* можливі гіпоглікемічні реакції. Рекомендується контроль рівня глюкози у плазмі крові.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та ацетилсаліцилова кислота:* очікується зниження антигіпертензивного ефекту раміприлу. Крім того, сумісне застосування інгібіторів АПФ і НПЗЗ може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у плазмі крові.

Їжа істотно не змінює абсорбцію препарату.

*Сіль.* Підвищене споживання солі може послаблювати гіпотензивну дію раміприлу.

*Специфічна гіпосенсибілізація.* Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

### ***Особливості застосування.***

#### ***Особливі категорії пацієнтів.***

*Подвійна блокада РААС лікарськими засобами, що містять аліскірен.*

Комбіноване застосування раміприлу та аліскірену не рекомендується, оскільки при цьому існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та змін у функції нирок.

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв) протипоказане одночасне застосування раміприлу та аліскірену (див. розділ «Протипоказання»).

#### ***Пацієнти з особливим ризиком артеріальної гіпотензії.***

*Пацієнти з вираженою активацією РААС.*

Ризик раптового відчутного зниження артеріального тиску з погіршенням функції нирок внаслідок пригнічення АПФ підвищується у пацієнтів із вираженою активацією РААС, особливо якщо інгібітор АПФ або супутній діуретичний засіб призначають вперше або при першому підвищенні дози.

Суттєвого підвищення активності РААС, що потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою перешкодою для притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад, зі стенозом аортального або мітрального клапана);
- з одностороннім стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує або може розвинутися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Як правило, рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючі заходи слід ретельно зважити щодо ризику виникнення перевантаження об'ємом).

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування раміприлом може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти особливу обережність.

*Лікування персистуючої серцевої недостатності після інфаркту міокарда.*

*Пацієнти з ризиком серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.*

Початкова фаза лікування потребує особливого медичного контролю.

*Пацієнти літнього віку.* Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

*Хірургічні втручання.* Рекомендується припинити лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, якщо це можливо, за 1 день до хірургічного втручання.

*Контроль функції нирок.* Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час лікування і коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. У разі наявності ураження нирок потрібне особливо ретельне спостереження. Існує ризик погіршення функції нирок, здебільшого у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

*Ангіоневротичний набряк.* Повідомлялося про окремі випадки ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл. У випадку ангіоневротичного набряку прийом препарату потрібно припинити та негайно призначити невідкладну терапію. Пацієнти мають перебувати під наглядом лікаря протягом принаймні 12-24 годин до повного зникнення симптомів.

При лікуванні інгібіторами АПФ спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника. Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них). Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення застосування раміприлу.

*Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.* Імовірність і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшуються при прийомі інгібіторів АПФ. Перед десенсибілізацією потрібно розглянути можливість тимчасового припинення прийому раміприлу.

*Гіперкаліємія.* У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігали гіперкаліємію. Ризик виникнення гіперкаліємії вищий у пацієнтів з нирковою недостатністю, віком від 70 років, у пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом, у тих, хто отримує солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію, або при таких станах як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо вважається доцільним сумісне застосування вищезазначених препаратів, рекомендується регулярне моніторування рівня калію у плазмі крові.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у плазмі крові. Частіше контроль бажано проводити на початку лікування та пацієнтам з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад, системним червоним вовчаком або склеродермією) або тим, хто приймає інші лікарські засоби, що можуть спричинити зміни картини крові.

*Етнічні відмінності.*

Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників європеїдної раси. Як і інші інгібітори АПФ, раміприл може виявитися менш ефективним для зниження рівня артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси. Це може бути зумовлено тим, що у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

*Кашель.* При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Раміприл протипоказаний для застосування у період вагітності. Таким чином, необхідно виключити вагітність перед початком лікування. Необхідно уникати вагітності, якщо лікування інгібіторами АПФ є обов'язковим.

Якщо пацієнтка планує завагітніти, необхідно припинити лікування інгібіторами АПФ, тобто замінити їх іншим видом лікування.

Якщо пацієнтка завагітніла протягом лікування, застосування препарату необхідно замінити терапією без інгібіторів АПФ якомога швидше.

*Годування груддю.* Через брак інформації щодо застосування раміприлу у період годування груддю не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Деякі побічні ефекти (наприклад, симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і знижувати швидкість його реакції, що є ризикованим у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами).

Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході від терапії іншими препаратами на лікування раміприлом. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат для перорального застосування.

Раміприл рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки по 2,5 мг, 5 мг та 10 мг призначені для розподілу навпіл для отримання дози 1,25 мг, 2,5 мг та 5 мг відповідно. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

#### *Дорослі.*

Пацієнти, які застосовують діуретики. На початку лікування препаратом може виникати артеріальна гіпотензія, розвиток якої є більш імовірним у пацієнтів, які одночасно отримують діуретики. У подібних випадках рекомендується проявляти обережність, оскільки у цих пацієнтів можливе зниження об'єму циркулюючої крові та /або кількості електролітів.

Бажано припинити застосування діуретика за 2-3 дні до початку лікування раміприлом, якщо це можливо. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування слід розпочинати з дози 1,25 мг. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування раміприлу слід коригувати залежно від цільового рівня артеріального тиску.

#### Артеріальна гіпертензія

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта та результатів контрольних вимірювань артеріального тиску. Раміприл можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з антигіпертензивними лікарськими засобами інших класів.

*Початкова доза.* Лікування препаратом слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг на добу.

У пацієнтів зі значною активацією РААС після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом.

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Дозу можна подвоювати кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза раміприлу становить 10 мг на добу. Як правило, препарат слід приймати 1 раз на добу.

#### Профілактика серцево-судинних захворювань

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату становить 2,5 мг 1 раз на добу.

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Залежно від індивідуальної переносимості препарату дозу слід поступово збільшувати. Рекомендується подвоїти дозу через 1-2 тижні лікування, а потім – ще через 2-3 тижні – збільшити її до цільової підтримуючої дози 10 мг 1 раз на добу (також див. наведену вище інформацію щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

## Лікування захворювання нирок

### Пацієнти з цукровим діабетом та мікроальбумінурією

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату становить 1,25 мг 1 раз на добу.

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу можна збільшувати. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

### Пацієнти з цукровим діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату становить 2,5 мг 1 раз на добу.

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшити. Через 1-2 тижні лікування добову дозу рекомендується подвоїти до 5 мг, а потім до 10 мг ще через 2-3 тижні лікування. Цільова добова доза становить 10 мг.

### Пацієнти з недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїнурії $\geq 3$ г/добу.

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату становить 1,25 мг 1 раз на добу.

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшити. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

### Серцева недостатність з клінічними проявами.

*Початкова доза.* Для пацієнтів, стан яких стабілізувався після лікування діуретиками, рекомендована початкова доза становить 1,25 мг на добу.

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Дозу раміприлу титрують шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розподілити дозу на 2 прийоми.

### Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда при наявності серцевої недостатності.

*Початкова доза.* Через 48 годин після виникнення інфаркту міокарда пацієнтам, стан яких є клінічно та гемодинамічно стабільним, призначати початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити (також див. наведену вище інформацію щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

*Титрування дози та підтримуюча доза.* У подальшому добову дозу підвищувати шляхом її подвоєння з інтервалом у 1-3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 рази на добу.

Коли це можливо, підтримуючу добову дозу розподіляти на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ФК за класифікацією NYHA) одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів раміприлом, рекомендується розпочинати терапію з дози 1,25 мг 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

## Особливі категорії пацієнтів.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.* Добова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну:

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова доза становить 1,25 мг/добу, а максимальна добова доза – 5 мг;
- пацієнти з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі: при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою; початкова доза становить 1,25 мг, а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через кілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* Лікування раміприлом пацієнтів з порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках повинна становити 2,5 мг.

*Пацієнти літнього віку.* Початкова доза повинна бути нижчою, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово з огляду на вищу імовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у пацієнтів дуже літнього віку та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу.

#### *Діти.*

Раміприл не рекомендується застосовувати дітям, оскільки даних щодо ефективності та безпеки цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

#### **Передозування.**

Симптоми передозування інгібіторами АПФ можуть включати надмірну периферичну вазодилатацію (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність. Стан пацієнта слід ретельно контролювати. Призначати симптоматичне та підтримуюче лікування. Запропоновані заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, призначення сорбентів) і засоби для відновлення гемодинамічної стабільності, включаючи призначення  $\alpha$ -адренергічних агоністів або ангіотензину II (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

#### **Побічні реакції.**

Профіль безпеки препарату раміприл містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія /агранулоцитоз.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення таким чином: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ), невстановлені (не можна встановити за наявними даними).

*З боку серцево-судинної системи:* поширені – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; непоширені – ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки, почервоніння, відчуття припливів; рідко поширені – стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт; невстановлені – синдром Рейно.

*З боку системи кровотворення:* непоширені – еозинofilія; рідко поширені – зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів; невстановлені – недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

*З боку нервової системи:* поширені – головний біль, запаморочення; непоширені – вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія; рідко поширені – тремор, порушення рівноваги; невстановлені – церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печії, паросмія.

*З боку органів зору:* непоширені – порушення зору, включаючи нечіткість зору; рідко поширені – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та лабіринту:* рідко поширені – порушення слуху, дзвін у вухах.

*З боку дихальної системи:* поширені – непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, диспное; непоширені – бронхоспазм, у тому числі загострення бронхіальної астми, закладеність носа.

*З боку травного тракту:* поширені – запальні явища у шлунково-кишковому тракті: розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання; непоширені – панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ); підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника; біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті; рідко поширені – глосит; невстановлені – афтозний стоматит.



*З боку сечовидільної системи:* непоширені – порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення кількості сечі, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* поширені – висипання, зокрема макулопапульозні непоширені – ангіоневротичний набряк, у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, що може мати летальний наслідок; вербіж, гіпергідроз; рідко поширені – ексфолюативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз; дуже рідко поширені – реакція фоточутливості; невідновлені – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

*З боку опорно-рухового апарату:* поширені – м'язові спазми, міалгія; непоширені – артралгія.

*Ендокринні розлади:* невідновлені – синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону

*Метаболічні порушення:* поширені – підвищення рівня калію у крові; непоширені – анорексія, зниження апетиту; невідновлені – зниження рівня натрію у крові.

*Загальні розлади:* поширені – біль у грудях, підвищена втомлюваність; непоширені – пірексія; рідко поширені – астенія.

*З боку імунної системи:* невідновлені – анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*Гепатобіліарні порушення:* непоширені – підвищення рівня печінкових ензимів і/або кон'югатів білірубіну; рідко поширені – холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин; невідновлені – гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком).

*З боку репродуктивної функції:* непоширені – транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; невідновлені – гінекомастія.

*Психічні розлади:* непоширені – зниження настрою, тривожність, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість; рідко поширені – стан сплутаної свідомості; невідновлені – порушення уваги.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 (10 × 3) блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

Лек С. А., Польща Lek S. A., Poland

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

95-010 Стриков, вул. Подліпіє, 16, Польща/16, Podlipie Str., 95-010 Strykow, Poland (виробництво за повним циклом).

Вул. Доманієвська 50 С, Варшава, 02-672, Польща/ul. Domaniewska 50 C, Warszawa, 02-672, Poland (пакування, випуск серії).