

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**ЄвроРаміприл 5  
(EuroRamipri5)**

**ЄвроРаміприл 10  
(EuroRamipri10)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* раміприл;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, гіпромелоза, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, заліза оксид червоний (таблетки 5 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 5 мг:* таблетки рожевого кольору, з вкрапленнями, овальної форми, гладенькі з одного боку і з рискою з іншого;

*таблетки по 10 мг:* таблетки білого кольору, овальної форми, з рискою з обох боків.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл. Код АТХ С09А А05.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

**Механізм дії.** Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксіпептидази I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кіназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II (активну судинозвужувальну речовину) та розщеплення активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II і інгібування розщеплення брадикініну призводять до розширення кровоносних судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону. Реакція на монотерапію інгібіторами АПФ в 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 пацієнтів, які є представниками інших рас.

*Фармакодинаміка.*

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

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає через 1-2 години після перорального прийому разової дози препарату. Максимальний ефект після перорального прийому разової дози зазвичай настає через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому разової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

При тривалому лікуванні із застосуванням раміприлу максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 3-4 тижні. Доведено, що при довготривалій терапії антигіпертензивний ефект зберігається протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не спричиняє швидкого та надмірного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

**Серцева недостатність.** Доведено, що застосований як доповнення до традиційної терапії діуретиками та, у разі необхідності, серцевими глікозидами раміприл є ефективним для пацієнтів з серцевою недостатністю

II-IV функціональних класів за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA). Препарат виявляє сприятливий вплив на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків, загального периферичного судинного опору, підвищення серцевого викиду і покращення серцевого індексу). Він також зменшує нейроендокринну активацію.

#### Клінічна ефективність та безпека.

##### *Профілактика серцево-судинних захворювань/нефропротекція.*

Існують дані, що у пацієнтів з високим ризиком виникнення серцево-судинного захворювання після перенесеного атеротромботичного серцево-судинного захворювання (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювання периферичних судин) або пацієнтів з цукровим діабетом, які мали принаймні ще один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності або паління), які додатково до стандартної терапії отримували раміприл, статистично достовірно зменшується частота виникнення інфаркту міокарда, серцево-судинної смерті та інсульту, як окремо, так і у комбінації.

Також відомо, що при додаванні раміприлу у дозі 10 мг до існуючої схеми лікування у пацієнтів віком від 55 років з нормальним або підвищеним артеріальним тиском, більшість із яких хворіла на цукровий діабет 2-го типу (і мала щонайменше один фактор СС ризику), спостерігається відносне зниження ризику розвитку вираженої нефропатії на 24 %.

Відоме дослідження з оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з нормальним або підвищеним артеріальним тиском (віком 18-70 років), у яких спостерігалася легка або тяжка протеїнурія внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії, продемонструвало, що у пацієнтів з найбільш тяжкою протеїнурією середня інтенсивність зниження ШКФ була нижчою при застосуванні раміприлу, ніж при застосуванні плацебо.

##### *Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда.*

Існують дані, що у пацієнтів з минулими/постійними симптомами серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда, у яких лікування раміприлом розпочинали через 3-10 днів після виникнення гострого інфаркту міокарда, після завершення періоду подальшого спостереження, який в середньому становив 15 місяців, спостерігалось абсолютне зниження смертності на 5,7% та відносне зниження ризику на 27 %.

#### Педіатрична популяція.

В ході відомого рандомізованого клінічного дослідження за участю пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг, 5 мг та 20 мг з розрахунку на масу тіла, знижують систолічний та діастолічний артеріальний тиск на статистично значущу величину у дітей з підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такий ефект не спостерігався в ході іншого рандомізованого дослідження пацієнтів педіатричної популяції з підвищенням дози, де оцінювався ефект відміни лікарського засобу. В ході цього дослідження після відміни препарату спостерігалось помірне рикошетне підвищення як діастолічного, так і систолічного тиску, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до вихідного рівня в усіх групах доз досліджуваного діапазону раміприлу. В дослідженій педіатричній популяції раміприл не мав лінійного дозозалежного ефекту.

#### *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 дозах 1,25 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-й 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 дає 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 кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату у плазмі, 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 сповільнений 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.

**Годування груддю.** Після застосування однократної дози 10 мг раміприлу перорально його рівні в материнському молоці були нижче границі виявлення. Однак ефект при багатократному застосуванні невідомий.

**Педіатрична популяція.** Відоме дослідження фармакокінетичного профілю раміприлу у пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією (віком 2-16 років, з масою тіла > 10 кг). Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та у значній мірі метаболізувався до раміприлату. Максимальні концентрації раміприлату в плазмі крові досягалися через 2-3 години. Кліренс раміприлату у значній мірі корелював з логарифмом маси тіла ( $p < 0,01$ ), а також з дозою препарату ( $p < 0,001$ ). Кліренс та об'єм розподілу збільшувалися прямопропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівняними з експозицією у дорослих при застосуванні дози 5 мг раміприлу. В результаті застосування дози 0,2 мг/кг у дітей досягалися рівні експозиції, які були вищими, ніж при застосуванні максимальної рекомендованої дози 10 мг на добу у дорослих.

**Доклінічні дані з безпеки.** Результати доклінічних випробувань свідчать про відсутність будь-якої небезпеки для людини відповідно до проведених стандартних досліджень із фармакології безпеки, токсичності при введенні повторних доз, генотоксичності, канцерогенності.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії.

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

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту, або захворювання периферичних судин);
- діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії > 3 г/на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

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

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) (див. розділ «Склад»).  
Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).

Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

Вагітність і жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Сумісне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом, а також з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Раміприл не слід застосовувати пацієнтам із артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які 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 ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату.

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

Протипоказані комбінації Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншої діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Комбіноване застосування препарату ЄвроРаміприл із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або помірно тяжкими порушеннями функції нирок і не рекомендоване іншим категоріям пацієнтів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### Комбінації, що вимагають запобіжних заходів.

*Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин).* Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

*Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші речовини, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Слід очікувати збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування» стосовно діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект препарату ЄвроРаміприл.* Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

*Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни картини крові.* Підвищена ймовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

*Солі літію.* Інгібітори АПФ можуть зменшити екскрецію літію, що може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно ретельно контролювати рівень літію.

*Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін.* Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і ацетилсаліцилова кислота.* Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату ЄвроРаміприл. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

*Сіль.* При надмірному споживанні солі можливе послаблення гіпотензивного ефекту препарату.

*Алкоголь.* Збільшується розширення судин. ЄвроРаміприл може підсилювати дію алкоголю.

*Їжа.* Їжа істотно не впливає на абсорбцію раміприлу.

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

### ***Особливості застосування.***

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

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою лікарських засобів, що містять аліскірен.*

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом комбінованого застосування препарату ЄвроРаміприл 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/1,73<sup>2</sup>м) комбіноване застосування препарату ЄвроРаміприл та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

#### ***Пацієнти, у яких існує особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.***

*Пацієнти зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.* У пацієнтів зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик призначають вперше або вперше підвищують дозу. Суттєвого підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке 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 препаратом ЄвроРаміприл може бути або посиленою, або послабленою. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно виявляти особливу обережність.

#### ***Транзиторна або персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.***

*Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.* У початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

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

***Хірургічне втручання.*** Якщо це можливо, то лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

**Контроль функції нирок.** Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час проведення лікування та корегувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен за пацієнтами з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

**Ангіоневротичний набряк.** У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату ЄвроРаміприл слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом щонайменше 12-24 годин і може бути виписаний після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

**Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.** При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату ЄвроРаміприл.

**Гіперкаліємія.** У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалася виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти із нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти із такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші видивзаємодій»).

**Гіпонатріємія.** У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону з наступним розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію у осіб літнього віку та у інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

**Нейтропенія/агранулоцитоз.** Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії і анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити на початку лікування та за пацієнтами з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад системним червоним вовчаком або склеродермією) або тими, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

**Етнічні відмінності.** Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і стосовно інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути обумовлено 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.

*Препарат містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції застосовувати препарат не рекомендується.*

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** Препарат ЄвроРаміприл протипоказаний для застосування у період вагітності або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»). Такими 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 ЄвроРаміприлом, то застосування цього лікарського засобу слід негайно припинити і, у випадку необхідності, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування у вагітних.

**Годування груддю.** Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості») 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 вигодовуванні 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 роботі з іншими механізмами).

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

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

Препарат для перорального застосування.

Препарат ЄвроРаміприл 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 слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

### ***Дорослі.***

**Пацієнти, які застосовують діуретики.** На початку лікування препаратом ЄвроРаміприл може виникати артеріальна гіпотензія, розвиток якої є більш імовірним у пацієнтів, які одночасно отримують діуретики. У подібних випадках рекомендується виявляти обережність, оскільки у цих пацієнтів можливе зниження ОЦК та/або кількості електролітів.

Бажано припинити застосування діуретика за 2-3 дні до початку лікування препаратом ЄвроРаміприл, якщо це можливо (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом ЄвроРаміприл слід починати з дози 1,25 мг. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату ЄвроРаміприл слід корегувати залежно від цільового рівня артеріального тиску.

### ***Артеріальна гіпертензія***

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та результатів контрольних вимірювань артеріального тиску. ЄвроРаміприл можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

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

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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

### ***Профілактика серцево-судинних захворювань***

**Початкова доза.** Рекомендована початкова доза препарату ЄвроРаміприл 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 дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

### ***Лікування захворювань нирок***

#### ***У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією***

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

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

У пацієнтів з діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику

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

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

У пацієнтів з недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/на добу.

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. 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 із 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 препарату ЄвроРаміприл титрують шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розділити 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, призначають 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 дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу підвищують 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 розділяють на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (IV ФК за класифікацією NYHA) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів цим препаратом, 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»):

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/на 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/на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг/на 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 декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування препаратом ЄвроРаміприл 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 ймовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу- 1,25 мг раміприлу.

#### *Діти.*

Препарат ЄвроРаміприл не рекомендується застосовувати дітям (віком до 8 років), оскільки даних щодо ефективності та безпечності цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

#### *Передозування.*

Симптомами, пов'язаними з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть бути надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардія, порушення електролітного балансу та ниркова недостатність. За станом пацієнта слід ретельно спостерігати та проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

#### *Побічні реакції.*

Профіль безпеки раміприлу 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. Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часті ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), невідомо (не може бути визначена за наявними даними).

*З боку серця:* нечасто – ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки.

*З боку крові та лімфатичної системи:* нечасто – еозинофілія; рідко – зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів; невідомо – недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

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

*З боку органів зору:* нечасто – порушення, включаючи нечіткість зору; рідко – коїунктивіт.

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

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади:* часто – непродуктивний, подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка; нечасто – бронхоспазм (у тому числі загострення астми), закладеність носа.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання; нечасто – панкреатит (в 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 може спостерігатися глосит; невідомо – афтозний стоматит.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* нечасто – порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в крові.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – висипання, зокрема макулопапульозні; нечасто – ангіоневротичний набряк (у поодиноких випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, що може мати летальний наслідок), свербіж, гіпергідроз; рідко – ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз; дуже рідко – реакція фоточутливості; невідомо – 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 та сполучної тканини:* часто – м'язові спазми, міалгія; нечасто – артралгія.

*Ендокринні розлади:* невідомо – синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).

*Метаболічні та аліментарні розлади:* часто – підвищення рівня калію в крові; нечасто – анорексія, зниження апетиту; невідомо – зниження рівня натрію у крові.

*Судинні розлади:* часто – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; нечасто – відчуття припливів; рідко – стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт; невідомо – феномен Рейно.

*Порушення загального стану:* часто – біль у грудях, стомлюваність; нечасто – пірексія; рідко – астенія.

*Розлади з боку імунної системи:* невідомо – анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*Гепатобіліарні розлади:* нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югатів білірубіну; рідко – холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин; невідомо – гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; невідомо – гінекомастія.

*З боку психіки:* нечасто – зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну (включаючи сонливість); рідко – стан сплутаної свідомості; невідомо – порушення уваги.

*Педіатрична популяція.* Безпечність раміприлу вивчалася у клінічних дослідженнях в педіатричній популяції. Згідно з результатами, характер та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей були подібними до тих, які спостерігаються у дорослих, але частота виникнення деяких реакцій у дітей була вищою, ніж у дорослих, а саме:

– тахікардія, закладеність носа та риніт: часто в педіатричній популяції та нечасто в популяції дорослих пацієнтів;

– кон'юнктивіт: часто в педіатричній популяції та рідко в популяції дорослих пацієнтів;

– тремор і кропив'янка: нечасто в педіатричній популяції та рідко в популяції дорослих пацієнтів.

Загальний профіль безпеки раміприлу у дітей і дорослих значущо не відрізняється.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

#### **Упаковка.**

*Таблетки по 5 мг:* по 20 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці картонній;

*таблетки по 10 мг:* по 20 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці картонній.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт».

(Фасування та пакування з форми in bulk фірми-виробника «Блуфарма Індустрія Фармасьютіка, С.А.», Португалія).

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

Україна, 03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8.

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ЕвроРамиприл5**  
**(EuroRamipri5)**

**ЕвроРамиприл10**  
**(EuroRamipri10)**

**Состав:**

действующее вещество: рамиприл;

1 таблетка содержит рамиприла 5 мг или 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, гипромелоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат, железа оксид красный (таблетки 5 мг).

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки по 5 мг:* таблетки розового цвета, с вкраплениями, овальной формы, гладкие с одной стороны и с риской с другой;

*таблетки по 10 мг:* таблетки белого цвета, овальной формы, с риской с обеих сторон.

**Фармакотерапевтическая группа.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).  
Ингибиторы АПФ монокомпонентные. Рамиприл. Код АТХ С09А А05.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Механизм действия. Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, является ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы I (синонимы: ангиотензинпревращающий фермент; киназа II). В плазме крови и тканях этот фермент катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (активное сосудосуживающее вещество) и распад активного вазодилатора брадикинина. Снижение образования ангиотензина II и ингибирование распада брадикинина приводит к расширению кровеносных сосудов. Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат вызывает уменьшение секреции альдостерона. Реакция на монотерапию ингибиторами АПФ в среднем была менее выраженной у пациентов негроидной расы (афро-карибского происхождения) с артериальной гипертензией (популяция, для которой характерен низкий уровень ренина при артериальной гипертензии), чем у пациентов, являющихся представителями других рас.

*Фармакодинамика.*

Антигипертензивные свойства. Прием рамиприла вызывает значительное снижение периферического артериального давления. Как правило, значительных изменений почечного плазмотока или скорости клубочковой фильтрации не происходит. Назначение рамиприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления у больного как в горизонтальном, так и в вертикальном положении, что не сопровождается компенсаторным повышением частоты сердечных сокращений. У большинства пациентов антигипертензивный эффект наступает через 1-2 часа после перорального приема разовой дозы препарата. Максимальный эффект после перорального приема однократной дозы обычно наступает через 3-6 часов. Антигипертензивный эффект после приема разовой дозы обычно сохраняется на протяжении 24 часов.

При продолжительном лечении с использованием рамиприла максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-4 недели. Доказано, что при продолжительной терапии антигипертензивный эффект сохраняется на протяжении 2 лет.

Внезапное прекращение приема рамиприла не вызывает быстрого и чрезмерного повышения артериального давления (феномен рикошета).

Сердечная недостаточность. Доказано, что применяемый в качестве дополнения к традиционной терапии диуретиками и, при необходимости, сердечными гликозидами рамиприл является эффективным для пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Препарат оказывает благотворное влияние на сердечную гемодинамику (снижение давления наполнения левого и правого желудочков, общего периферического сосудистого сопротивления, повышение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса). Он также уменьшает нейроэндокринную активацию.

Клиническая эффективность и безопасность.

*Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний/нефропротекция.*

Существуют данные, что у пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистого заболевания после перенесенного атеротромботического сердечно-сосудистого заболевания (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта или заболевания периферических сосудов) или пациентов с сахарным диабетом, которые имели по крайней мере еще один дополнительный фактор риска (документально подтверждена микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности или курение), которые дополнительно к стандартной терапии получали рамиприл, статистически достоверно уменьшается частота возникновения инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и инсульта, как отдельно, так и в комбинации.

Также известно, что при добавлении рамиприла в дозе 10 мг в существующую схему лечения, у пациентов в возрасте от 55 лет с нормальным или повышенным артериальным давлением, большинство из которых болело сахарным диабетом 2-го типа (и имело по меньшей мере один фактор СС риска), наблюдается относительное снижение риска развития выраженной нефропатии на 24%.

Известное исследование по оценке влияния лечения рамиприлом на интенсивность снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с нормальным или повышенным артериальным давлением (в возрасте 18-70 лет), у которых наблюдалась легкая или тяжелая протеинурия вследствие хронической недиабетической нефропатии, продемонстрировало, что у пациентов с наиболее тяжелой протеинурией средняя интенсивность снижения СКФ была ниже при применении рамиприла, чем при применении плацебо.

*Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда.*

Существуют данные, что у пациентов с преходящими/постоянными симптомами сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда, у которых лечение рамиприлом начинали через 3-10 дней после возникновения острого инфаркта миокарда, после завершения периода последующего наблюдения, который в среднем составил 15 месяцев, наблюдалось абсолютное снижение смертности на 5,7 % и относительное снижение риска на 27 %.

Педиатрическая популяция.

В ходе известного рандомизированного клинического исследования с участием пациентов педиатрической популяции с артериальной гипертензией было показано, что как средние, так и высокие дозы рамиприла, которые соответствуют диапазону доз для взрослых 1,25 мг, 5 мг и 20 мг в расчете на массу тела, снижают систолическое и диастолическое артериальное давление на статистически значимую величину у детей с подтвержденной артериальной гипертензией.

Такой эффект не наблюдался в ходе другого рандомизированного исследования пациентов педиатрической популяции с повышением дозы, где оценивался эффект отмены лекарственного средства. В ходе этого исследования после отмены препарата наблюдалось умеренное рикошетное повышение как диастолического, так и систолического давления, однако оно не было статистически значимым для возвращения давления к исходному уровню во всех группах доз исследуемого диапазона рамиприла. В исследованной педиатрической популяции рамиприл не имел линейного дозозависимого эффекта.

*Фармакокинетика.*

**Всасывание.** После перорального приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 1 часа. Учитывая количество вещества, обнаруженного в моче, степень всасывания составляет не менее 56 % и на нее существенно не влияет наличие еды в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального применения рамиприла в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45 %.

Максимальные концентрации в плазме крови рамиприлата, единственного активного метаболита рамиприла, достигаются через 2 – 4 часа после приема рамиприла. После применения обычных доз рамиприла 1 раз в сутки равновесная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается приблизительно на 4-й день лечения.

**Распределение.** Связывание рамиприла с белками плазмы крови составляет приблизительно 73 %, а рамиприлата – 56 %.

**Метаболизм.** Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата, дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

**Выведение.** Выведение метаболитов происходит преимущественно путем почечной экскреции. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови является многофазным. Из-за мощного насыщающего связывания с АПФ и медленной диссоциации из связи с ферментом рамиприлат имеет пролонгированную терминальную фазу выведения при очень низких концентрациях в плазме крови. После приема повторных доз рамиприла 1 раз в сутки эффективный период полувыведения составляет 13-17 часов для доз 5-10 мг и больше для меньших доз (1,25-2,5 мг). Разница обусловлена тем, что способность фермента к связыванию с рамиприлатом является насыщающей. При пероральном приеме разовой дозы препарата ни рамиприл, ни его метаболит не определялись в грудном молоке. Однако неизвестно, какой эффект дает прием повторных доз.

**Пациенты с нарушениями функции почек** (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушениями функции почек почечная экскреция рамиприлата снижена, а почечный клиренс рамиприлата пропорционален клиренсу креатинина. Это приводит к повышению концентраций рамиприлата в плазме, которые снижаются медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

**Пациенты с нарушениями функции печени** (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с нарушениями функции печени метаболизм рамиприла с образованием рамиприлата был замедлен из-за снижения активности печеночных эстераз, а уровни рамиприла в плазме крови у этих пациентов были повышены. Впрочем, максимальные концентрации рамиприлата у этих пациентов не отличались от таковых у лиц с нормальной функцией печени.

**Кормление грудью.** После применения однократной дозы 10 мг рамиприла перорально его уровни в материнском молоке были ниже предела определения. Однако эффект при многократном применении неизвестный.

**Педиатрическая популяция.** Известно исследование фармакокинетического профиля рамиприла у пациентов педиатрической популяции с артериальной гипертензией (возрастом 2-16 лет, с массой тела > 10 кг). После применения доз от 0,05 до 0,2 мг/кг рамиприл быстро и в значительной степени метаболизировался до рамиприлата. Максимальные концентрации рамиприлата в плазме крови достигались через 2-3 часа. Клиренс рамиприлата в значительной степени коррелировал с логарифмом массы тела ( $p < 0,01$ ), а также с дозой препарата ( $p < 0,001$ ). Клиренс и объем распределения увеличивался прямопропорционально возрасту детей в каждой группе дозировки. При применении дозы 0,05 мг/кг у детей было достигнуто уровней экспозиции, которые были сопоставимы с экспозицией у взрослых при применении дозы 5 мг рамиприла. В результате применения дозы 0,2 мг/кг у детей достигались уровни экспозиции, которые были выше, чем при применении максимальной рекомендованной дозы 10 мг в сутки у взрослых.

**Доклинические данные по безопасности.** Результаты доклинических испытаний свидетельствуют об отсутствии какой-либо опасности для человека согласно проведенных стандартных исследований по фармакологии безопасности, токсичности при введении повторных доз, генотоксичности, канцерогенности.

## **Клинические характеристики.**

### **Показания.**

Лечение артериальной гипертензии.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с:

- выраженным сердечно-сосудистым заболеванием атеротромботического генеза (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца или инсульта, или заболевания периферических сосудов);
- диабетом, имеющих по крайней мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Лечение заболевания почек:

- начальная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие микроальбуминурии;
- выраженная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии, у пациентов, имеющих по крайней мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. раздел «Фармакологические свойства»);
- выраженная клубочковая недиабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии  $> 3$  г/сутки (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Лечение сердечной недостаточности, которая сопровождается клиническими проявлениями.

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение смертности во время острой стадии инфаркта миокарда у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при условии начала лечения более чем через 48 часов после возникновения острого инфаркта миокарда.

### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, или к другим ингибиторам АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) (см. раздел «Состав»).

Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II). Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии при наличии единственной функционирующей почки.

Беременность и женщинам, планирующим беременность (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».)

Совместное применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом, а также с нарушением функции почек (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Рамиприл не следует применять пациентам с артериальной гипотензией или гемодинамически нестабильными состояниями.

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, поскольку такое применение может привести к анафилактическим реакциям тяжелой степени. Такие экстракорпоральные методы лечения включают диализ или гемофильтрацию с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

**Противопоказанные комбинации.** Методы экстракорпоральной терапии, в результате которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например мембран из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата, ввиду повышенного риска развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другой диализной мембраны или использовании другого класса антигипертензивных средств.

Комбинированное применение препарата ЕвроРамиприл с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или умеренно тяжелыми нарушениями функции почек и не рекомендовано другим категориям пациентов (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Комбинации, требующие предупредительных мер.

*Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм, такролимус, циклоспорин).* Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому необходимо тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

*Антигипертензивные лекарственные средства (например диуретики) и другие вещества, способные понизить артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Следует ожидать увеличения риска возникновения артериальной гипотензии (см. раздел «Особенности применения» относительно диуретиков).

*Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект препарата ЕвроРамиприл.* Рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление.

*Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут вызвать изменения картины крови.* Повышена вероятность возникновения гематологических реакций (см. раздел «Особенности применения»).

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

*Противодиабетические средства, включая инсулин.* Могут возникнуть гипогликемические реакции. Рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота.* Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата ЕвроРамиприл. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском ухудшения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

*Соль.* При чрезмерном потреблении соли возможно послабление гипотензивного эффекта препарата.

*Алкоголь.* Увеличивается расширение сосудов. ЕвроРамиприл может усиливать действие алкоголя.

*Еда.* Еда существенно не влияет на абсорбцию рамиприла.

*Специфическая гипосенсибилизация.* Вследствие ингибирования АПФ возрастает вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых. Полагается, что такой эффект может также наблюдаться и относительно других аллергенов.

### ***Особенности применения.***

#### Особые категории пациентов.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с помощью лекарственных средств, содержащих алискирен.*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного применения препарата ЕвроРамиприл и алискирена не рекомендуется, поскольку при этом существует повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек.

Пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) комбинированное применение препарата ЕвроРамиприл и алискирена противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### Пациенты, у которых существует особый риск возникновения артериальной гипотензии.

*Пациенты со значительным повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.* У пациентов со значительным повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшения функции почек вследствие угнетения АПФ, особенно если ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик назначают впервые или впервые повышают дозу. Существенного повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которое требует медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, у пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- с гемодинамически значимым препятствием для притока или оттока крови из левого желудочка (например со стенозом аортального или митрального клапана);

- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки;
- у которых существует или может развиваться недостаток жидкости или электролитов (включая тех, кто получает диуретики);
- с циррозом печени и/или асцитом;
- которым проводят обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальную гипотензию.

Как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов до начала лечения (однако для пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить относительно риска возникновения перегрузки объемом).

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом ЕвроРамиприл может быть или усиленным, или ослабленным. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени, который сопровождается отеками и/или асцитом, активность ренин-ангиотензиновой системы может быть существенно повышенной; поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

Транзиторная или персистирующая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.

*Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии.* В начальной фазе лечения необходимо особое медицинское наблюдение.

*Пациенты пожилого возраста.* См. раздел «Способ применения и дозы».

Хирургическое вмешательство. Если это возможно, то лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, такими как рамиприл, следует прекратить за 1 день до проведения хирургического вмешательства.

Контроль функции почек. Функцию почек необходимо оценивать до и во время проведения лечения и корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный контроль необходим за пациентами с нарушениями функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Существует риск ухудшения почечной функции, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки.

Ангioneвротический отек. У пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. раздел «Побочные реакции»). В случае развития ангионевротического отека прием препарата ЕвроРамиприл следует прекратить. Необходимо срочно начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением как минимум 12-24 часа и может быть выписан после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой/рвотой или без них).

Анафилактические реакции во время десенсибилизации. При применении ингибиторов АПФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Перед проведением десенсибилизации следует временно прекратить прием препарата ЕвроРамиприл.

Гиперкалиемия. У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. К группе риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты в возрасте старше 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, пациенты, которые принимают соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, которые повышают содержание калия в плазме крови, или пациенты с такими состояниями, как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Если совместное применение вышеуказанных препаратов считается целесообразным, то рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Гипонатриемия. У некоторых пациентов, которые получали рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона 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.** Случаи нейтропении/агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга. С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желательно проводить в начале лечения и за пациентами с нарушенной функцией почек, сопутствующим коллагенозом (например системной красной волчанкой или склеродермией) или теми, кто принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

**Этнические отличия.** Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и относительно других ингибиторов АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выражено у пациентов негроидной расы, по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

**Кашель.** При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Характерным является то, что кашель непродуктивный, продолжительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить о возможности возникновения кашля в следствие применения ингибиторов АПФ.

*Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции применять препарат не рекомендуется.*

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

**Беременность.** Препарат ЕвроРамиприл противопоказан для применения в период беременности или женщинам, планирующим беременность (см. раздел «Противопоказания»). Таким образом, необходимо исключить беременность перед началом лечения. Следует избегать беременности, если лечение ингибиторами АПФ является обязательным. Если пациентка планирует беременность, необходимо прекратить лечение ингибиторами АПФ, т.е. заменить их другим видом лечения.

Если пациентка забеременела во время лечения ЕвроРамиприлом, то применение этого лекарственного средства следует немедленно прекратить и, в случае необходимости, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения у беременных.

**Кормление грудью.** Из-за недостатка информации относительно применения рамиприла во время кормления грудью (см. раздел «Фармакологические свойства») не рекомендуется назначать этот препарат женщинам, которые кормят грудью, и желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во время лактации является более безопасным, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.* Некоторые побочные эффекты (например симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента к концентрации внимания и снижать скорость его реакции, что является рискованным в ситуациях, когда эти качества имеют особенно большое значение (например при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами).

Это, как правило, возможно в начале лечения или при переходе от терапии другими препаратами на лечение препаратом ЕвроРамиприл. После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы нежелательно управлять транспортным средством или работать с другими механизмами в течение нескольких часов.

**Способ применения и дозы.**

Препарат для перорального применения.

Препарат ЕвроРамиприл рекомендуется принимать ежедневно в одно и то же время. Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку употребление еды не влияет на биодоступность препарата. Таблетки следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать.

*Взрослые.*

Пациенты, применяющие диуретики. В начале лечения препаратом ЕвроРамиприл может возникать артериальная гипотензия, развитие которой более вероятно у пациентов, одновременно получающих диуретики. В подобных случаях рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у таких пациентов возможно снижение ОЦК и/или количества электролитов.

Желательно прекратить применение диуретика за 2-3 дня до начала лечения препаратом ЕвроРамиприл, если это возможно (см. раздел «Особенности применения»).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, лечение препаратом ЕвроРамиприл следует начинать с дозы 1,25 мг. Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшее дозирование препарата ЕвроРамиприл следует корректировать в зависимости от целевого уровня артериального давления.

#### Артериальная гипертензия.

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от особенностей состояния пациента (см. раздел «Особенности применения») и результатов контрольных измерений артериального давления.

ЕвроРамиприл можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств.

Начальная доза. Лечение препаратом ЕвроРамиприл следует начинать постепенно, начиная с рекомендованной начальной дозы 2,5 мг в сутки.

У пациентов со значительной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после приема начальной дозы может возникать значительное снижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг, а их лечение необходимо начинать под медицинским наблюдением (см. раздел «Особенности применения»).

Титрование дозы и поддерживающая доза. Дозу можно удваивать каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня артериального давления; максимальная доза препарата ЕвроРамиприл составляет 10 мг в сутки. Как правило, препарат принимают 1 раз в сутки.

#### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата ЕвроРамиприл составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата дозу следует постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1-2 недели лечения, а потом – еще через 2-3 недели – увеличить ее до целевой поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки. Также смотрите приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, которые получают диуретики.

#### Лечение заболеваний почек.

##### У пациентов с диабетом и микроальбуминурией.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата ЕвроРамиприл составляет 1,25 мг 1 раз в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу увеличивают. Через 2 недели лечения разовую суточную дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а потом до 5 мг еще через 2 недели лечения.

##### У пациентов с диабетом и по крайней мере одним фактором сердечно-сосудистого риска.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата ЕвроРамиприл составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу увеличивают. Через 1-2 недели лечения суточную дозу препарата ЕвроРамиприл рекомендуется удвоить до 5 мг, а потом до 10 мг еще через 2-3 недели лечения. Целевая суточная доза составляет 10 мг.

##### У пациентов с недиабетической нефропатией, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии $\geq 3$ г/сутки.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза препарата ЕвроРамиприл составляет 1,25 мг 1 раз в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу увеличивают. Через 2 недели лечения разовую суточную дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а потом до 5 мг еще через 2 недели лечения.

##### Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями.

Начальная доза. Для пациентов, состояние которых стабилизировалось после лечения диуретиками, рекомендованная начальная доза составляет 1,25 мг в сутки.

Титрование дозы и поддерживающая доза. Дозу препарата ЕвроРамиприл титруют путем ее удвоения через каждые 1-2 недели до достижения максимальной суточной дозы 10 мг. Желательно разделить дозу на 2 приема.

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда при наличии сердечной недостаточности.

Начальная доза. Через 48 часов после возникновения инфаркта миокарда пациентам, состояние которых является клинически и гемодинамически стабильным, назначают начальную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Если начальная доза 2,5 мг переносится плохо, следует применять дозу 1,25 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней с последующим повышением до 2,5 мг и 5 мг 2 раза в сутки. Если дозу нельзя повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить.

Также смотрите приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, которые получают диуретики.

Титрование дозы и поддерживающая доза. В дальнейшем суточную дозу повышают путем ее удваивания с интервалом в 1-3 дня до достижения целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки.

Когда это возможно, поддерживающую суточную дозу разделяют на 2 приема.

Если дозу нельзя повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить.

Опыта лечения пациентов с тяжелой (IV ФК по классификации NYHA) сердечной недостаточностью сразу после инфаркта миокарда все еще недостаточно. Если все-таки принято решение о лечении таких пациентов этим препаратом, рекомендуется начинать терапию с дозы 1,25 мг 1 раз в сутки и какое-либо ее увеличение проводить с чрезвычайной осторожностью.

Особые категории пациентов.

Пациенты с нарушениями функции почек. Суточная доза для пациентов с нарушениями функции почек зависит от показателя клиренса креатинина (см. раздел «Фармакологические свойства»):

- если клиренс креатинина составляет  $\geq 60$  мл/мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг/в сутки) нет, а максимальная суточная доза составляет 10 мг;
- если клиренс креатинина составляет 30-60 мл/мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг /в сутки) нет, а максимальная суточная доза составляет 5 мг;
- если клиренс креатинина составляет 10-30 мл/мин, начальная суточная доза составляет 1,25 мг/в сутки, а максимальная суточная доза – 5 мг;
- пациенты с артериальной гипертензией, которые находятся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится незначительно; начальная доза составляет 1,25 мг, а максимальная суточная доза – 5 мг; препарат следует принимать через несколько часов после проведения сеанса гемодиализа.

Пациенты с нарушениями функции печени (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Лечение препаратом ЕвроРамиприл пациентов с нарушениями функции печени следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, а максимальная суточная доза в таких случаях должна составлять 2,5 мг.

Пациенты пожилого возраста. Начальная доза должна быть ниже, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно с учетом большей вероятности возникновения нежелательных эффектов, особенно у очень старых и немощных пациентов. В таких случаях следует назначить низкую начальную дозу – 1,25 мг рамиприла.

Дети.

Препарат ЕвроРамиприл не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данных относительно эффективности и безопасности этого препарата для таких пациентов недостаточно.

Передозировка.

Симптомами, связанными с передозировкой ингибиторов АПФ, могут быть чрезмерная периферическая вазодилатация (с выраженной артериальной гипотензией, шоком), брадикардия, нарушение электролитного баланса и почечная недостаточность. За состоянием пациента следует тщательно следить и проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. К предложенным лечебным мероприятиям относится первичная детоксикация (промывание желудка, введение адсорбентов), а также меры,

направленные на восстановление стабильной гемодинамики, в том числе введение агонистов альфа-1 адренорецепторов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из системного кровотока путем гемодиализа.

### ***Побочные реакции.***

Профиль безопасности рамиприла содержит данные о постоянном кашле и реакциях, вызванных артериальной гипотензией. К серьезным побочным реакциям относятся ангионевротический отек, гиперкалиемия, нарушения функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения/агранулоцитоз.

Частота возникновения побочных реакций классифицируется таким образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (не может быть определена по имеющимся данным).

*Со стороны сердца:* нечасто – ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда; тахикардия; аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – эозинофилия; редко – уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов; неизвестно – недостаточность костного мозга, панцитопения, гемолитическая анемия.

*Со стороны нервной системы:* часто – головная боль, головокружение; нечасто – вертиго, парестезия, агевзия, дисгевзия; редко – тремор, нарушение равновесия; неизвестно – церебральная ишемия, в том числе ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, нарушение психомоторных функций, чувство жжения, паросмия.

*Со стороны органов зрения:* нечасто – нарушения, включая нечеткость зрения; редко – конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха и лабиринта:* редко – нарушения слуха, шум/звон в ушах.

*Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства:* часто – непродуктивный, раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка; нечасто – бронхоспазм (в том числе обострение астмы), заложенность носа.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – воспалительные проявления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – панкреатит (в единичных случаях сообщалось о летальных исходах при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота (включая гастрит), запор, сухость во рту; редко может наблюдаться глоссит; неизвестно – афтозный стоматит.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), увеличение мочеобразования, ухудшение течения фоновой протеинурии, повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в крови.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто – высыпания, в частности макулопапулезные; нечасто – ангионевротический отек (в единичных случаях – нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход), зуд, гипергидроз; редко – эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз; очень редко – реакция фоточувствительности; неизвестно – токсичный эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, обострение течения псориаза, псориазический дерматит, пемфигоидная или лихеноидная экзантема или энантема, алопеция.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* часто – мышечные спазмы, миалгия; нечасто – артралгия.

*Эндокринные расстройства:* неизвестно – синдром недостаточной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ).

*Метаболические и алиментарные расстройства:* часто – повышение уровня калия в крови; нечасто – анорексия, снижение аппетита; неизвестно – снижение уровня натрия в крови.

*Сосудистые расстройства:* часто – артериальная гипотензия, ортостатическое снижение артериального давления, синкопе; нечасто – ощущение приливов; редко – стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит; неизвестно – феномен Рейно.

*Нарушения общего состояния:* часто – боль в груди, усталость; нечасто – пирексия; редко – астения.

*Расстройства со стороны иммунной системы:* неизвестно – анафилактические и анафилактоидные реакции, повышение уровня антинуклеарных антител.

*Гепатобилиарные расстройства:* нечасто – повышение уровня печеночных ферментов и/или конъюгатов билирубина; редко – холестатическая желтуха, повреждение печеночных клеток; неизвестно – острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (в исключительных случаях – с летальным исходом).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто – транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо; неизвестно – гинекомастия.

*Со стороны психики:* нечасто – снижение настроения, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна (включая сонливость); редко – состояние спутанного сознания; неизвестно – нарушение внимания.

*Педиатрическая популяция.* Безопасность рамиприла изучалась в клинических исследованиях в педиатрической популяции. Согласно результатам, характер и степень тяжести нежелательных реакций у детей были подобны тем, которые наблюдаются у взрослых, но частота возникновения некоторых реакций у детей была выше, чем у взрослых, а именно:

- тахикардия, заложенность носа и ринит: часто в педиатрической популяции и нечасто в популяции взрослых пациентов;
  - конъюнктивит: часто в педиатрической популяции и редко в популяции взрослых пациентов;
  - тремор и крапивница: нечасто в педиатрической популяции и редко в популяции взрослых пациентов.
- Общий профиль безопасности рамиприла у детей и взрослых значительно не отличается.

**Срок годности.** 2 года.

#### **Условия хранения.**

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

#### **Упаковка.**

*Таблетки по 5 мг:* по 20 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке картонной;  
*таблетки по 10 мг:* по 20 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке картонной.

**Категория отпуска.** По рецепту.

#### **Производитель.**

ООО «Фарма Старт».

(Фасовка и упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Блуфарма Индустрия Фармасьютика, С.А, Португалия).

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности .**

Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8.