

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 (Е 172) (для таблеток по 2,5 мг), заліза оксид червоний (Е 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). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл. Код АТХ С09А А05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії. Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксіпептидазу I (синоніми: АПФ; кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор) ангіотензин II, а також розщеплення активного вазодилатора 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. Зазвичай, значних змін ниркового плазматокую або швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) 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 одноразової дози препарату. Максимальний ефект одноразової дози зазвичай досягається через 3-6 годин. Антигіпертензивний ефект після прийому одноразової дози зазвичай зберігається протягом 24 годин.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається 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, якщо необхідно, серцевими глікозидами раміприл ефективний для пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональних класів за 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.

Було проведено превентивне плацебо-контрольоване дослідження (дослідження HOPE) за участю понад 9200 пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували раміприл. У цьому дослідженні брали участь пацієнти 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 пацієнти 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).

Це дослідження продемонструвало, що раміприл статистично достовірно зменшує частоту виникнення інфаркту міокарда, серцево-судинної смерті та інсульту як окремо, так і в комбінації (первинна комбінована кінцева точка).

Дослідження HOPE: основні результати

Показник	Раміприл	Плацебо	Відносний ризик (95 % довірчий інтервал)	Значення р
	%	%		
Усі пацієнти	n=4,645	N=4,652		
Первинна комбінована кінцева точка	14	17,8	0,78 (0,7–0,86)	<0,001
<i>Інфаркт міокарда</i>	9,9	12,3	0,80 (0,7–0,9)	<0,001
<i>Серцево-судинна смерть</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
<i>Інсульт</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
Вторинні кінцеві точки				
<i>Смерть із будь-якої причини</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
<i>Потреба у реваскуляризації</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
<i>Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,1)	не достовірно
<i>Госпіталізація з приводу серцевої недостатності</i>	3,2	3,5	0,88 (0,7–1,1)	0,25
<i>Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

У процесі дослідження MICRO-HOPE, проведення якого було попередньо заплановано в рамках дослідження HOPE, вивчався ефект, що виникав при додаванні раміприлу в дозі 10 мг до існуючої схеми лікування порівняно з плацебо у 3577 пацієнтів віком від 55 років (верхнього вікового обмеження не було) з нормальним або підвищеним артеріальним тиском, більшість із яких хворіла на цукровий діабет 2-го типу (і мала щонайменше один фактор серцево-судинного ризику).

Результати первинного аналізу продемонстрували, що у 117 (6,5 %) учасників дослідження, які отримували раміприл, та у 149 (8,4 %), які отримували плацебо, розвинулася виражена нефропатія, що відповідає відносному зниженню ризику на 24 %; 95 % ДІ [3–40], $p = 0,027$.

Дослідження REIN, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, проводилося з метою оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження ШКФ у 352 пацієнтів з нормальним або підвищеним артеріальним

тиском (віком 18–70 років), у яких спостерігалася легка (середня кількість виведеного білка із сечею > 1 та < 3 г/добу) або тяжка (середня кількість виведеного білка із сечею ≥ 3 г/добу) протеїнурія внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії. Обидві підгрупи були проспективно стратифіковані.

Результати основного аналізу стану пацієнтів з найбільш тяжкою протеїнурією (підгрупа, яка достроково припинила участь у дослідженні, оскільки була доведена користь від лікування у групі раміприлу) продемонстрували, що середня інтенсивність зниження ШКФ за місяць була нижчою при застосуванні раміприлу, ніж при застосуванні плацебо: $-0,54$ ($0,66$) порівняно з $-0,88$ ($1,03$) мл/хв/місяць, $p = 0,038$. Таким чином, міжгрупова різниця становила $0,34$ [$0,03$ – $0,65$] мл/хв/місяць та приблизно 4 мл/хв/рік; $23,1$ % пацієнтів групи раміприлу досягли комбінованої вторинної кінцевої точки – подвоєння концентрації креатиніну у плазмі крові та/або термінальної стадії захворювання нирок (необхідність проведення гемодіалізу або трансплантації нирки) – порівняно із $45,5$ % у групі плацебо ($p = 0,02$).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (дослідження впливу телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом на загальну кінцеву точку) і VA NEPHRON-D (дослідження діабетичної нефропатії у ветеранів)] вивчалася застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів із серцево-судинними чи цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом 2-го типу із супутніми ознаками ураження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D взяли участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали значущих переваг комбінованої терапії щодо ниркових і/або серцево-судинних наслідків та смертності, тоді як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на подібні фармакодинамічні характеристики цих препаратів, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Отже, інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (дослідження впливу аліскірену на стан пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) оцінювали переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. У групі прийому аліскірену порівняно з групою прийому плацебо було відмічено більшу частоту летальних випадків через серцево-судинні захворювання та інсульт, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ, які являли собою особливий інтерес (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і дисфункція нирок).

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда. У дослідженні AIRE брали участь понад 2000 пацієнтів із минулими/постійними симптомами серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда. Лікування раміприлом розпочинали через 3 – 10 днів після виникнення гострого інфаркту міокарда. Це дослідження продемонструвало, що після завершення періоду подальшого спостереження, який в середньому становив 15 місяців, кількість летальних випадків у групі пацієнтів, які отримували раміприл, становила $16,9$ %, а у групі плацебо – $22,6$ %. Це означає абсолютне зниження смертності на $5,7$ % та відносне зниження ризику на 27 % (95 % ДІ [11 – 40 %]).

Педіатрична популяція. У процесі рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 244 педіатричних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (у 73 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія) віком 6 – 16 років учасники отримували низькі, середні або високі дози раміприлу з метою досягнення у них плазмових

концентрації раміприлату, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг; 5 мг та 20 мг з розрахунку за масою тіла. По закінченні періоду 4 тижні було виявлено, що раміприл був неефективним щодо кінцевої точки – зниження систолічного артеріального тиску, однак він знижував діастолічний тиск при застосуванні найвищої дози досліджуваного діапазону. Було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу знижують систолічний і діастолічний артеріальний тиск на статистично значущу величину у дітей із підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такого ефекту не спостерігалось у процесі 4-тижневого рандомізованого подвійного сліпого дослідження з підвищенням дози, де оцінювався ефект відміни лікарського засобу і в якому взяли участь 218 педіатричних пацієнтів віком 6–16 років (у 75 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія). У процесі цього дослідження після відміни препарату спостерігалось помірне рикошетне підвищення як діастолічного, так і систолічного артеріального тиску, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до вихідного рівня в усіх групах доз досліджуваного діапазону раміприлу [низькі дози (0,625 – 2,5 мг), середні дози (2,5 – 10 мг) або високі дози (5 – 20 мг)] з розрахунку за масою тіла. В досліджуваній педіатричній популяції раміприл не виявляв 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 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 із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушеннями функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації раміприлату в плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

Пацієнти із порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із порушеннями функції печінки метаболізм раміприлу з утворенням раміприлату був уповільнений через зниження активності печінкових естераз, а рівень раміприлу в плазмі крові у цих пацієнтів був підвищений. Втім максимальна концентрація раміприлату в цих пацієнтів не відрізнялася від такої в осіб з нормальною функцією печінки.

Пацієнти із серцевою недостатністю. У пацієнтів із серцевою недостатністю після 2-тижневої терапії 5 мг раміприлом спостерігалось збільшення концентрації раміприлату у плазмі крові в 1,5-1,8 раза та збільшення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC).

Годування груддю. Після застосування одноразової дози раміприлу перорально його рівень у материнському молоці був нижче границі виявлення. Однак ефект при багаторазовому застосуванні не відомий.

Педіатрична популяція. Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджувався у 30 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 із дозою препарату ($p < 0,001$). Кліренс та об'єм розподілу збільшувалися прямо пропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівнянними 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/добу у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки. При пероральному застосуванні тваринами з'ясувалося, що раміприл не спричиняє гострих токсичних явищ. Дослідження із тривалим пероральним введенням препарату проводили на щурах, собаках та мавпах. У всіх цих трьох видів тварин спостерігалися зміни електролітного балансу та картини крові. У собак та мавп, які отримували препарат у дозі 250 мг/кг маси тіла на добу, було помічено значне збільшення юкстагломерулярного апарату, що є проявом фармакодинамічної активності раміприлу. Щури, собаки та мавпи переносили добові дози препарату, які становили 2; 2,5 та 8 мг/кг маси тіла на добу відповідно. При цьому небажані ефекти у них не виникали.

Дослідження репродуктивної токсичності, проведені на щурах, кролях та мавпах, не виявили жодних тератогенних властивостей препарату. Негативний вплив на фертильність не спостерігався ані у самців, ані у самиць щурів.

Введення раміприлу самицям щурів під час вагітності та лактації призводило до необоротного ушкодження нирок (розширення ниркової миски) у потомства при застосуванні доз 50 мг/кг маси тіла на добу та вище.

Численні випробування на мутагенність із застосуванням різних тест-систем не виявили мутагенних або генотоксичних властивостей раміприлу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальних наслідків 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 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 із 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 чи пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).

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

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

Однчасне застосування зі сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Не застосовувати разом із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, що призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказанні комбінації.

Однчасне застосування інгібіторів АПФ зі *сакубітрилом/валсартаном* протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування раміприлом слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу.

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 лікарських засобів.

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 та його фіксовані комбінації зі сульфаметоксазолом, 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» щодо діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект препарату Рамі Сандоз®. 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) й ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Рамі Сандоз®. 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.

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

Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) або вілдагліптин. Можливе підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно отримують такі засоби, як інгібітори mTOR (наприклад, темсироліmus, евероліmus, сироліmus) або вілдагліптин. Розпочинати таку терапію слід з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Рацекадотрил. Повідомлялося про потенційне зростання ризику розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібітора нейтральної ендопептидази (НЕП), наприклад рацекадотрилу (див. розділ «Особливості застосування»).

Сакубітрин/валсартан. Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрином/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Особливості застосування.

Особливі категорії пацієнтів.

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібітором АПФ вважається необхідним, пацієнтам, які планують завагітніти, необхідно перейти на альтернативний антигіпертензивний препарат, який має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо вагітність діагностовано, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і, при необхідності, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти, у яких існує особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

– *Пацієнти зі значним підвищенням активності 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;
- із 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 розвинути 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.

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

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.

Подвійна блокада РААС.

Зафіксовано, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (у тому числі розвитку гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, вона має застосовуватися лише під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам із діабетичною нефропатією.

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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення функції нирок, здебільшого у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки, а також у разі ураження ниркових судин, в тому числі у пацієнтів із гемодинамічно значущим одностороннім стенозом ниркової артерії.

Ангіоневротичний набряк. Повідомлялося про окремі випадки ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»). Комбінація раміприлу зі *сакубітрілом/валсартаном* протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування раміприлом слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ризик виникнення ангіоневротичного набряку може підвищуватись у пацієнтів, які одночасно отримують такі лікарські засоби, як інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад, темсіролімус, еверолімус, сиролімус), вілдагліптин або рацекадотрил (ознаками можуть бути, наприклад, припухлість дихальних шляхів чи язика з, чи без порушення дихання (див. розділ «Побічні реакції»). Тому слід бути обережним при застосуванні інгібіторів мішені рапаміцину (mTOR) (наприклад, темсіролімусу, еверолімусу, сиролімусу), вілдагліптину або рацекадотрилу пацієнтам, які вже отримують інгібітори АПФ.

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 (див. розділ «Побічні реакції»). 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 збільшується при прийомі інгібіторів

АПФ. Перед десенсibiliзацією потрібно розглянути можливість тимчасового припинення прийому раміприлу.

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігали гіперкаліємію. Ризик виникнення гіперкаліємії вищий у пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів віком від 70 років, у пацієнтів із 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контроль електролітної рівноваги. 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 в інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

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 із порушеннями функції нирок, супутнім колагенозом (наприклад, системним червоним вовчаком або склеродермією) або тим, хто приймає інші лікарські засоби, що 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 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. Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

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, 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 іншими механізмами).

Це, зазвичай, 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 застосовують перорально.

Раміприл рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі, оскільки вживання 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 (див. розділ «Особливості застосування»). 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 (див. розділ «Особливості застосування») та результатів контрольних вимірювань артеріального тиску. Раміприл можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з антигіпертензивними лікарськими засобами інших класів (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

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. Зазвичай, препарат приймають 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 через 2-3 тижні збільшити її до цільової підтримуючої дози 10 мг 1 раз на добу.

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 макропротеїурії ≥ 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 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 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, слід 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.

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу необхідно 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 Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (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 із порушеннями функції нирок. Добова доза для пацієнтів із порушеннями функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакологічні властивості»):

- якщо кліренс креатиніну становить ≥ 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 із порушеннями функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування раміприлом пацієнтів із 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 дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу.

Також дивіться наведену вище інформацію щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Діти.

Раміприл не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки даних щодо ефективності та безпеки застосування 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 α_1 -адренергічних агоністів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із 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.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (частота не визначена за наявними даними).

У кожній групі побічні явища представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

З боку серцево-судинної системи: часті – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; нечасті – ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки, почервоніння, відчуття припливів; поодинокі – стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт; частота невідома – синдром Рейно.

З боку системи кровотворення: нечасті – еозинофілія; поодинокі – зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів; частота невідома – недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

З боку нервової системи: часті – головний біль, запаморочення; нечасті – вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія; поодинокі – тремор, порушення рівноваги; частота невідома – церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печії, паросмія.

З боку органів зору: нечасті – порушення зору, включаючи нечіткість зору; поодинокі – кон'юнктивіт.

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

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

З боку травного тракту: часті – запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання; нечасті – 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; поодинокі – глосит; частота невідома – афтозний стоматит.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: часті – висипання, зокрема макулопапульозні; нечасті – ангіоневротичний набряк, у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, що може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз; поодинокі – ексфолювативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз; рідкісні – реакція фоточутливості; частота невідома – 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: часті – м'язові спазми, міалгія; нечасті – артралгія.

Ендокринні розлади: частота невідома – синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні порушення: часті – підвищення рівня калію у крові; нечасті – анорексія, зниження апетиту; частота невідома – зниження рівня натрію у крові.

Загальні розлади: часті – біль у грудях, підвищена втомлюваність; нечасті – пірексія; поодинокі – астенія.

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

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

З боку репродуктивної функції: нечасті – транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; частота невідома – гінекомастія.

Психічні розлади: нечасті – зниження настрою, тривожність, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість; поодинокі – стан сплутаної свідомості; частота невідома – порушення уваги.

Педіатрична популяція. Безпека застосування раміприлу вивчалася за участю 325 дітей та підлітків віком 2–16 років у процесі 2 клінічних досліджень. 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: часті у педіатричній популяції та нечасті у дорослих пацієнтів.

Кон'юнктивіт: часті у педіатричній популяції та поодинокі у дорослих пацієнтів.

Тремор і кропив'янка: нечасті у педіатричній популяції та поодинокі у дорослих пацієнтів.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період після реєстрації препарату є важливим заходом. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу.

Медичним працівникам необхідно повідомляти про випадки будь-яких побічних реакцій за допомогою системи фармаконагляду України.

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 адреса місця провадження його 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 С, Warszawa, 02-672, Poland *(пакування, випуск серії).*