

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Раміприл-Тева

(Ramipril-Teva)

Склад:

діюча речовина: раміприл;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, натрію гідрокарбонат, натрію стеарилфумарат; *таблетки по 2,5 мг* — заліза оксид жовтий (E 172); *таблетки по 5 мг* — заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: жовті круглі, двоопуклі таблетки з лінією розлому з одного боку та діаметром 8,0 мм;

таблетки по 5 мг: рожеві круглі, двоопуклі таблетки з лінією розлому з одного боку та діаметром 6,5 мм;

таблетки по 10 мг: білі або майже білі круглі, двоопуклі таблетки з лінією розлому з одного боку та діаметром 9,0 мм.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл. Код АТХ C09A A05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії. Раміприлат, активний метаболіт проліків — раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксіпептидази I (синоніми: АПФ, кіназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II (активну судинозвужувальну речовину) і розщеплення активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадикініну приводить до розширення 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 спричиняє значне зниження периферичного артеріального опору. Як правило, значних змін ниркового плазматому або швидкості клубочкової фільтрації не відбувається. Призначення раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією приводить до зниження артеріального тиску як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні пацієнта, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень.

Після перорального прийому разової дози препарату у більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект настає через 1-2 години, максимальний ефект зазвичай настає через 3-6 годин, антигіпертензивний ефект 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, за необхідності, серцевими глікозидами, раміприл є ефективним для пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація). 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.

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-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.

Пацієнти з порушеннями 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 концентрації раміприлату у плазмі, яка знижується повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

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

Період годування груддю. При пероральному прийомі разової дози препарату ані раміприл, ані його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Однак ефект при багаторазовому застосуванні не відомий.

Педіатрична популяція. Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджувався у 30 дітей віком 2–16 років з артеріальною гіпертензією, з масою тіла > 10 кг. Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та значною мірою метаболізувався до раміприлату. Максимальна концентрація раміприлату в плазмі крові досягалася через 2–3 години. Кліренс раміприлату значною мірою корелював з логарифмом маси тіла ($p < 0,01$), а також з 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

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

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи 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/добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування симптомної серцевої недостатності.

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, чи до інших інгібіторів АПФ.

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).

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

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

Артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани.

Одночасне застосування лікарського засобу Раміприл-Тева з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (ШКФ менше 60 мл/хв/ $1,73$ м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Лікування препаратом Раміприл-Тева можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ і екстракорпоральних

методів лікування, які 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.

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, протипоказані 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.

Лікарські засоби, які підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ із 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.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або віддагліптіном може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, що вимагають запобіжних заходів.

Калійзберігаючі діуретики, калієвмісні харчові добавки або замінники солі з вмістом калію. Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують цей лікарський засіб, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, триамтерен або амілорид), харчові добавки, які містять калій, або замінники солі, які містять калій, можуть спричиняти значне підвищення рівня калію у сироватці крові. Необхідно також виявляти обережність при одночасному застосуванні препарату Раміприл-Тева з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, так само як амілорид. Тому не рекомендується поєднання препарату Раміприл-Тева з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Гепарин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути

гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Такролімус. 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 «Спосіб застосування та дози» щодо діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект лікарського засобу Раміприл-Тева. 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 засоби (НПЗЗ) і ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту лікарського засобу Раміприл-Тева. Також одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗЗ може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. 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»).

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів.

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ (такими як раміприл) або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. Інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину II у період вагітності застосовують лише тоді, коли це є абсолютно необхідним. Пацієток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого у період вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та, за необхідності, розпочати лікування іншим препаратом (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*

У пацієнтів зі значним підвищенням активності РААС 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 РААС, яке потребує медичного нагляду, зокрема 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 однібічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує або може розвинути ся нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують великі хірургічні втручання або під час анестезії застосовують препарати, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Як правило, 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).

- *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 розвиток 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» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її потрібно застосовувати 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 з діабетичною нефропатією.

- *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*

Дивись розділ «Спосіб застосування та дози».

Хірургічне втручання. Якщо це можливо, то лікування інгібіторами АПФ, 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 коригувати дозу, насамперед у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після трансплантації нирки, а також у разі ураження ниркових судин, у тому числі в пацієнтів з гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом лікарського засобу Раміприл-Тева слід припинити та негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитися 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»). Пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози лікарського засобу Раміприл-Тева. Лікування препаратом Раміприл-Тева можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (мішені рапаміцину у ссавців) (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно проявляти обережність на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації. При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Тому перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом лікарського засобу Раміприл-Тева.

Контроль електролітної рівноваги: рівень калію у сироватці крові. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти з такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз.

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Цей ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів з порушенням функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики, інші препарати, що підвищують рівень калію у сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол) і особливо антагоністи альдостерону або антагоністи рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Необхідно проявляти обережність при застосуванні калійзберігаючих діуретиків і антагоністів рецепторів ангіотензину пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ. У таких пацієнтів слід контролювати рівень калію в сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 види взаємодій»).

Контроль електролітної рівноваги: гіпонатріємія. У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону з подальшим 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 та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Рекомендується більш ретельно спостерігати за пацієнтами на початку лікування та при порушеннях функції нирок, при супутньому колагенозі (наприклад, системний червоний вовчак або склеродермія) або за тими, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Гіпотензивна дія раміприлу, як і інших інгібіторів АПФ, може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси, порівняно з 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.

Лікарський засіб Раміприл-Тева містить лактози моногідрат, тому пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, вродженою лактазною недостатністю Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Вміст натрію. Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто є практично вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб 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 у вагітних (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; слід 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 Раміприл-Тева. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

Спосіб застосування та дози.

Препарат для перорального застосування.

Лікарський засіб Раміприл-Тева рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після вживання їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність препарату. Таблетки Раміприл-Тева слід ковтати цілими, запиваючи водою. Таблетки можна ділити на рівні дози. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

За неможливості застосування призначеної дози слід застосовувати раміприл у відповідному дозуванні.

Дорослі

Пацієнти, які застосовують діуретики. На початку лікування препаратом Раміприл-Тева 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 рівня електролітів.

Якщо можливо, бажано припинити застосування діуретиків за 2–3 дні до початку лікування препаратом Раміприл-Тева (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом Раміприл-Тева слід починати з дози 1,25 мг. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Надалі дозування лікарського засобу Раміприл-Тева 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-Тева можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Початкова доза. Лікування препаратом Раміприл-Тева слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг/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»).

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

Профілактика серцево-судинних захворювань

Початкова доза. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Раміприл-Тева становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Титування 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 (також див. вище щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

Лікування захворювання нирок

У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією

Початкова доза. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Раміприл-Тева становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титування 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 лікарського засобу Раміприл-Тева 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 Раміприл-Тева 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 ≥ 3 г/добу

Початкова доза. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Раміприл-Тева становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом 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/добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу лікарського засобу Раміприл-Тева титрують шляхом її подвоєння через кожні 1–2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Дозу бажано розподілити 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.

Титрування дози та підтримуюча доза. Надалі 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 розподіляють 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 функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації — NYHA) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда дотепер 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 (також див. вище щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

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 добова 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 декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

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

Діти.

Лікарський засіб Раміприл-Тева не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки даних щодо ефективності та безпеки застосування 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 і проводити симптоматичну та підтримувальну 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 (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Профіль безпеки лікарського засобу Раміприл-Тева 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 часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними).

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

З боку серця. Нечасто: ішемія міокарда (включаючи стенокардію або інфаркт міокарда), тахікардія, аритмія, відчуття 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, агеєзія, дисгеєзія. 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 зору, включаючи нечіткість зору. Рідко: кон'юнктивіт.

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння. 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 (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки виключно 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: глосит. Невідомо: афтозний стоматит.

З боку нирок і сечовивідних шляхів. Нечасто: порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонові протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну у крові.

З боку шкіри та підшкірних тканин. Часто: висипання, зокрема макулопапульозні. Нечасто: ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках — обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яка може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз. Рідко: ексфолювативний дерматит, кропив'янка, оніхолізіс. 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.

З боку ендокринної системи. Невідомо: синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).

З боку метаболізму та харчування. Часто: підвищення рівня калію у крові. Нечасто: анорексія, зниження апетиту. Невідомо: зниження рівня натрію у крові.

З боку судин. Часто: артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе. Нечасто: відчуття припливів. Рідко: стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт. Невідомо: синдром Рейно.

Порушення загального стану. Часто: біль у грудях, втомлюваність. Нечасто: пірексія. Рідко: астенія.

З боку імунної системи. Невідомо: анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

З боку гепатобіліарної системи. Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого 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. Безпека застосування раміприлу вивчалася у 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: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) — у педіатричній популяції та нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) — у дорослих пацієнтів;
- кон'юнктивіт: часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) — у педіатричній популяції, рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) — у дорослих пацієнтів;
- тремор і кропив'янка: нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) — в педіатричній популяції, рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) — у дорослих пацієнтів.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Меркле ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.