

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**РАМІЗЕС**

**(RAMiZES)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* ramipril;

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

*допоміжні речовини:*

таблетки по 2,5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований 1500, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (E 172);

таблетки по 5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований 1500, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172);

таблетки по 10 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований 1500, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 2,5 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, світло-жовтого кольору з фаскою та рисою, зі слабким специфічним запахом або без запаху. На поверхні таблеток допускаються незначні вкраплення і мармуровість;

таблетки по 5 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, світло-рожевого кольору з фаскою та рисою, зі слабким специфічним запахом або без запаху. На поверхні таблеток допускаються незначні вкраплення і мармуровість;

таблетки по 10 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, білого або майже білого кольору з фаскою і рисою, зі слабким специфічним запахом або без запаху. На поверхні таблеток допускається незначна мармуровість.

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

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Рамізес – антигіпертензивний засіб, інгібітор АПФ. Пригнічуючи синтез ангіотензину II, препарат знижує його вазоконстрикторну дію і стимулюючий вплив на секрецію альдостерону. Підвищує активність реніну в плазмі, а також інгібує метаболізм брадикініну.

Прийом раміприлу спричиняє помітне зниження опору периферичних артерій. Загалом нирковий плазмотік і швидкість клубочкової фільтрації істотно не змінюються.

Введення раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску в положенні лежачи і стоячи, без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після перорального застосування одноразової дози проявляється через 1-2 години. Максимальний ефект одноразової дози, як правило, досягається через 3-6 годин та зазвичай триває 24 години.

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

У відповідь на різке припинення приймання раміприлу не відбувається швидкого і сильного підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів з клінічними проявами серцевої недостатності, лікування яких розпочинали через 3-10 днів після гострого інфаркту міокарда, раміприл знижував ризик летальності на 27 % порівняно з плацебо. Також було виявлено зниження інших ризиків, включаючи ризик несподіваної смерті (на 30 %) і ризик прогресування хвороби до розвитку серйозної/стійкої серцевої недостатності (на 23 %). Крім того, на 26 % зменшувалась імовірність пізньої госпіталізації через серцеву недостатність.

У пацієнтів з недіабетичною або діабетичною явною нефропатією раміприл знижує швидкість прогресії ниркової недостатності та настання кінцевої стадії ниркової недостатності, та внаслідок цього – потребу в проведенні діалізу або трансплантації нирки. У пацієнтів, які мають недіабетичну або діабетичну початкову нефропатію, раміприл зменшує екскрецію альбуміну.

У пацієнтів, які мають підвищений серцево-судинний ризик через наявність захворювань судин або цукрового діабету, раміприл знижує частоту настання інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. Крім того, раміприл зменшує загальну летальність і виникнення потреби в реваскуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії в загальній групі пацієнтів, хворих на діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

### *Фармакокінетика.*

Пресистемний метаболізм раміприлу з утворенням активного метаболіту раміприлату відбувається в печінці. Крім такої активації з утворенням раміприлату, раміприл глюкуронізується і перетворюється на раміприл дикетопіперазин (ефір). Раміприлат також глюкуронізується і перетворюється на раміприлат дикетопіперазин (кислоту).

Біодоступність раміприлату після перорального прийому 2,5 мг і 5 мг раміприлу становить приблизно 45 %. Встановлено, що раміприл проникає в грудне молоко.

Раміприл швидко абсорбується після перорального прийому. Абсорбція раміприлу становить не менше 56 %. Прийом раміприлу разом з їжею не виявив значного впливу на абсорбцію.

Максимальна плазмова концентрація раміприлу досягається через 1 годину після перорального прийому. Період напіввиведення раміприлу становить приблизно 1 годину. Пікова концентрація раміприлату в плазмі крові спостерігається між 2 і 4 годинами після перорального прийому раміприлу.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить приблизно 3 години. Після цього настає перехідна фаза (з напівперіодом приблизно 15 годин), а потім – кінцева фаза, під час якої плазмові концентрації раміприлату є дуже низькими, з напівперіодом приблизно 4-5 днів.

Наявність кінцевої фази зумовлена повільною дисоціацією раміприлату з близького, але насиченого зв'язку з АПФ.

Незважаючи на тривалу кінцеву фазу виведення, після одноразового застосування раміприлу в дозі 2,5 мг і вище стаціонарний стан досягається вже приблизно через 4 дні. Після багаторазового прийому «ефективний» період напіввиведення, залежно від дози, становить 13-17 годин. Період напівдисоціації раміприлату з АПФ – 10,7 години, що свідчить про високу активність.

Зв'язування раміприлу і раміприлату з білками сироватки становить приблизно 73 % і 56 % відповідно.

У здорових добровольців віком від 65 до 76 років кінетика раміприлу і раміприлату подібна до тої, що спостерігається у молодих здорових добровольців.

При зниженій функції нирок виведення раміприлату зменшується, нирковий кліренс раміприлату знижується пропорційно до кліренсу креатиніну. Це спричиняє підвищення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються значно повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

При введенні високих доз (10 мг), при порушеній функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається пізніше, плазмові концентрації раміприлу зростають і виведення раміприлату сповільнюється.

Так само, як і в здорових добровольців та пацієнтів з артеріальною гіпертензією, після перорального прийому 5 мг раміприлу 1 раз на добу протягом 2 тижнів у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю значної кумуляції раміприлу і раміприлату не спостерігалось.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та

летальності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- 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  $\geq 3$  г/на добу.

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш 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.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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.

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

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

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, 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 ліпопротеїдів 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 Рамізес із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або 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 Рамізес.* Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

*Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни картини крові.* Підвищена імовірність 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) та ацетилсаліцилова кислота.* Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Рамізес. Більш того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП супроводжується 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 імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

### **Особливості застосування.**

#### Особливі категорії пацієнтів.

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом комбінованого застосування препарату Рамізес та аліскірену не рекомендується, оскільки при цьому існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та виникнення змін у функції нирок.

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв) комбіноване застосування препарату Рамізес та аліскірену протипоказане.

#### 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, для 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 одnobічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує або може розвинутиися 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 Рамізес може бути або посиленою, або зменшеною. 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, 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 пацієнтам з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо для 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 Рамізес 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 Рамізес, 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 та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Рамізес.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи препарат Рамізес, спостерігалось 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 з 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 види взаємодій»).

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 у інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. 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 диференційній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

**Вагітність.** Препарат Рамізес не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

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

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Деякі побічні ефекти (наприклад деякі симптоми зниження артеріального тиску, зокрема запаморочення) можуть негативно впливати на здатність пацієнта концентрувати увагу і швидкість психомоторних реакцій, особливо на початку лікування або при переході з лікування іншими препаратами. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

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



Препарат для перорального застосування.

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

*Дорослі.*

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

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування раміприлом слід починати з дози 1,25 мг. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату Рамізес 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. Рамізес можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

Початкова доза. Лікування препаратом Рамізес слід розпочинати поступово, 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 раміприлу становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом.

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

Профілактика серцево-судинних захворювань.

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

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

Лікування захворювання нирок.

У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза раміприлу 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 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 Рамізес 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 Рамізес 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 макропротеїурії  $\geq 3$  г/на добу.

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування 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 Рамізес слід титрувати 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 (також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу підвищувати шляхом її подвоєння з інтервалом у 1-3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 рази на добу. Коли це можливо, підтримуючу добову дозу розподіляти на 2 прийоми. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV ФК за класифікацією NYHA) одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких

пацієнтів цим препаратом, рекомендується розпочинати терапію з дози раміприлу 1,25 мг 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

#### Особливі категорії пацієнтів.

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

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова 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 порушенням функції печінки.* Лікування препаратом Рамізес пацієнтів з порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках повинна становити 2,5 мг.

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

#### ***Діти.***

Препарат Рамізес не рекомендується застосовувати дітям, оскільки даних стосовно 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.**

*З боку серцевої системи:* ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки.

*З боку судинної системи:* артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе, стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт, феномен Рейно, відчуття припливів.

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

*З боку дихальної системи:* непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка, закладеність носа, бронхоспазм, у тому числі загострення астми.

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

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівнів печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну, холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин, гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком).

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

*З боку органів зору:* порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху:* порушення слуху, дзвін у вухах.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, зокрема макулопапульозні, ангіоневротичний набряк (обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку може мати летальний наслідок), свербіж, кропив'янка, гіпергідроз, ексфоліативний дерматит, оніхоліз, реакція фоточутливості, 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:* м'язові спазми, міалгія, артралгія.

*З боку ендокринної системи:* синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону.

*З боку метаболізму та харчування:* підвищення рівня калію у крові, анорексія, зниження апетиту, зниження рівня натрію в крові.

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

*З боку імунної системи:* анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антиядерних антитіл.

*З боку репродуктивної системи:* транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо, гінекомастія.

*З боку психіки:* зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість, стан сплутаної свідомості, порушення уваги.

*Загальні розлади:* біль у грудях, астенія, пірексія, втомлюваність.

**Термін придатності.** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

АТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.