

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАМІПРИЛ-ДАРНИЦЯ

(RAMIPRIL-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: раміприл;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, заліза оксид червоний;

1 таблетка містить раміприлу 10 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат.

Лікарська форма. таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, з рискою і фаскою, світло-рожевого кольору. На поверхні таблеток допускаються незначні крапління рожевого кольору різної інтенсивності;

таблетки по 10 мг: таблетки плоскоциліндричної форми, з рискою і фаскою, білого або майже білого кольору.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Раміприлат, активний метаболіт проліків – раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксипептидази I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кіназа II).

У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II (активну судинозвужувальну речовину) та розщеплення активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II і пригнічення розщеплення брадикініну призводять до розширення судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення 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 пацієнтів, які є представниками інших рас.

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

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

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

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

Серцева недостатність. Доведено, що застосований як доповнення до традиційної терапії діуретиками та, якщо необхідно, серцевими глікозидами раміприл є ефективним для пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональні класи за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Лікарський засіб 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) з участю понад 9 200 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).

Таблиця 1

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
Інфаркт міокарда	9,9	12,3	0,80 (0,7–0,9)	<0,001
Серцево-судинна смерть	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
Інсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
Вторинні кінцеві точки				
Летальний наслідок із будь-якої причини	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
Потреба у реваскуляризації	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,1)	не достовірно
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	3,2	3,5	0,88 (0,7–1,1)	0,25
Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

У ході дослідження MICRO-HOPE, проведення якого було попередньо заплановано в рамках дослідження HOPE, вивчали ефект, що виникав при додаванні раміприлу у 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 II 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, проводили з метою оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у 352 пацієнтів із нормальним або підвищеним артеріальним тиском (віком 18–70 років), у яких спостерігалася легка (середня кількість виведеного білка із сечею > 1 та < 3 г/за добу) або тяжка протеїнурія (≥ 3 г/за добу) внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії. Обидві підгрупи були проспективно стратифіковані.

Результати основного аналізу стану пацієнтів із 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 місць 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 термінальна стадія захворювання нирок (необхідність проведення гемодіалізу або трансплантації нирки) – порівняно з 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)] вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводили з участю пацієнтів із серцево-судинними чи цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом II 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 летальності, тоді як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності та/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на подібні фармакодинамічні характеристики цих лікарських засобів, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II.

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

Дослідження ALTITUDE (дослідження впливу аліскірену на стан пацієнтів із цукровим діабетом II 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 з цукровим діабетом II 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 із групою прийому плацебо було відзначено більшу частоту випадків летальних наслідків із серцево-судинних причин та інсульту, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ, які являли собою особливий інтерес (гіперкаліємії, артеріальної гіпотензії і дисфункції нирок).

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда. У дослідженні AIRE брали участь понад 2000 пацієнтів з 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 у середньому становив 15 місяців, летальність у групі, що отримувала раміприл, становила 16,9 %, а у групі плацебо – 22,6 %. Це означає абсолютне зниження летальності на 5,7 % та відносне зниження ризику на 27 % (95 % ДІ [11–40 %]).

Педіатрична популяція. У ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження з 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 плазматичних концентрацій раміприлату, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг; 5 мг та 20 мг з розрахунку за масою тіла. Після завершення 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 з підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такого ефекту не спостерігалось в ході 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 ході цього дослідження після відміни лікарського засобу спостерігалось помірне рикошетне підвищення як діастолічного, так і систолічного тиску, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до початкового рівня в усіх групах доз досліджуваного діапазону раміприлу [низькі дози (0,625 мг – 2,5 мг), середні дози (2,5 мг – 10 мг) або високі дози (5 мг–20 мг)] з розрахунку за масою тіла. В досліджуваній педіатричній популяції раміприл не проявляв лінійного дозозалежного ефекту.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається 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 %.

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

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

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

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

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

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

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

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

Годування груддю. Після застосування однократної дози раміприлу перорально його рівні в грудному молоці були нижче межі виявлення. Однак ефект при багатократному застосуванні невідомий.

Педіатрична популяція. Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджувався у 30 педіатричних пацієнтів 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 значною мірою метаболізувався до раміприлату. Максимальна концентрація раміприлату у плазмі крові досягалася через 2–3 години. Кліренс раміприлату значною мірою корелював з логарифмом маси тіла ($p < 0,01$), а також з дозою лікарського засобу ($p < 0,001$). 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 на добу у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки. При пероральному застосуванні гризунам та собакам з'ясувалося, що раміприл не спричиняє гострих токсичних явищ. Дослідження із тривалим пероральним введенням лікарського засобу 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 лікарський засіб у дозі 250 мг/кг маси тіла на добу, було помічено значне збільшення юктагломерулярного апарату, що є проявом фармакодинамічної активності раміприлу. Щури, собаки та мавпи переносили добові дози лікарського засобу, 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 лікарського засобу. 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.

Чисельні 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 летальності у пацієнтів із:

- 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;
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 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 із 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 (ангіотензинперетворюючого ферменту).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).
- Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном.
- 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.
- Одночасне застосування лікарського засобу Раміприл-Дарниця з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²).
- Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями.
- Вагітність та планування вагітності.

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 (зокрема гостра ниркова недостатність), порівняно з застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Протипоказанні комбінації.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із *сакубітрілом/валсартаном* протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування *раміприлом* слід розпочинати лише через 36 годин після прийому останньої дози *сакубітрілу/валсартану*. Лікування *сакубітрілом/валсартаном* слід розпочинати 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 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 з сульфаметоксазолом, такролімус, циклоспорин). Можуть підвищити ризик гіперкаліємії, 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 лікарського засобу Раміприл-Дарниця. 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 підвищення токсичності літію, тому 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-Дарниця. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗЗ може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Сіль. При надмірному споживанні солі можливе послаблення гіпотензивного ефекту

лікарського засобу.

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.

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, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Розпочинати таку терапію слід з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Сакубітріл/валсартан. Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження лікування інгібітором АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II є абсолютно необхідним. Пацієток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний лікарський засіб, застосування якого у період вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати лікування іншим лікарським засобом (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Подвійна блокада РААС. Є доказові дані на користь того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (зокрема 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її слід 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.

Пацієнти, у яких наявний особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Пацієнти зі значним підвищенням активності РААС. У пацієнтів зі значним підвищенням активності РААС є 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, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

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

Транзиторна або персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.

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

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

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

Контроль за функцією нирок. Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час проведення лікування та корегувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен за станом пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Є ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після трансплантації нирки, а також у разі ураження ниркових судин, в тому числі у пацієнтів із гемодинамічно значущим одностороннім стенозом ниркової артерії.

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик ангіоневротичного набряку підвищується у пацієнтів, які одночасно отримують такі лікарські засоби, які можуть спричинити ангіоневротичний набряк, такі як інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин або інгібітори неперилізіну (НЕП) (такі як рацекадотрил).

Комбінація раміприлу з *сакубітрілом/валсартаном* протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом лікарського засобу Раміприл-Дарниця слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом щонайменше 12–24 годин і може бути виписаний після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи Раміприл-Дарниця, 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 лікарського засобу Раміприл-Дарниця.

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи лікарський засіб Раміприл-Дарниця, 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 із такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених лікарських засобів 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 (СНСАГ) з подальшим розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію в осіб літнього віку та в інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії і анемії спостерігалися рідко. Також повідомляли 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» і «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно з 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 повідомляли 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.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить натрію стеарилфумарат. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

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 лікарського засобу слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

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

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

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

Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході з терапії іншими лікарськими засобами на лікування лікарським засобом Раміприл-Дарниця. 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.

Лікарський засіб для перорального застосування.

Раміприл-Дарниця рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Лікарський засіб можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність лікарського засобу. Таблетки Раміприл-Дарниця слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

У разі неможливості застосування призначеної дози застосовувати раміприл у відповідному дозуванні.

Дорослі.

Пацієнти, які застосовують діуретики. На початку лікування Раміприлом-Дарниця може

виникати артеріальна гіпотензія, розвиток якої є більш імовірним у пацієнтів, які одночасно отримують діуретики. У подібних випадках рекомендується виявляти обережність, оскільки у цих пацієнтів можливе зниження ОЦК та/або кількості електролітів.

Якщо можливо, бажано припинити застосування діуретика за 2–3 дні до початку лікування лікарським засобом Раміприл-Дарниця (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування лікарським засобом Раміприл-Дарниця слід починати з дози 1,25 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування лікарського засобу Раміприл-Дарниця 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. Лікарський засіб можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

Початкова доза. Лікування Раміприлом-Дарниця слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 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 (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні), 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 лікарського засобу Раміприл-Дарниця становить 10 мг на добу. Як правило, лікарський засіб слід приймати 1 раз на добу.

Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Раміприл-Дарниця становить 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості лікарського засобу 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.

Лікування захворювання нирок.

Пацієнти з діабетом та мікроальбумінурією.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Раміприл-Дарниця становить 1,25 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості лікарського

засобу при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні), а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

Пацієнти з діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Раміприл-Дарниця становить 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості лікарського засобу при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 1–2 тижні лікування добову дозу лікарського засобу рекомендується подвоїти до 5 мг, а потім до 10 мг ще через 2–3 тижні лікування. Цільова добова доза становить 10 мг.

Пацієнти з недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г/на добу.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Раміприл-Дарниця становить 1,25 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом лікарського засобу при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні), 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 (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Дозу лікарського засобу Раміприл-Дарниця 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 (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні). 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

Титування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу слід 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 необхідно розподіляти на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (IV функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів цим лікарським засобом, рекомендується розпочинати терапію з дози 1,25 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні) 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Добова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакологічні властивості»):

- якщо кліренс креатиніну становить ≥ 60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні)) немає, а максимальна добова доза – 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30–60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/добу (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні)) немає, а максимальна добова доза – 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10–30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг/добу (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні), 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 (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні), а максимальна добова доза – 5 мг; лікарський засіб слід приймати через декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування Раміприлом-Дарниця пацієнтів з порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках повинна становити 2,5 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні).

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

Також вище наведена інформація стосовно дозування лікарського засобу для пацієнтів, які отримують діуретики.

Діти.

Лікарський засіб Раміприл-Дарниця не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки даних стосовно ефективності та безпеки цього лікарського засобу 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 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 (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Профіль безпеки лікарського засобу Раміприл-Дарниця 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 $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); рідкісні ($< 1/10\,000$), невідомо (не можна розрахувати за наявними даними). У кожній групі побічні явища представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

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

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка; нечасто – бронхоспазм, зокрема 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 повідомляли про летальні наслідки винятково при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, у т.ч. асоційований з гастритом, запором, сухістю у роті; рідко – глосит; невідомо – афтозний стоматит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубіну; рідко – холестатична жовтяниця, ураження печінкових клітин; невідомо – гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком).

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

З боку ендокринної системи: невідомо – синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (CHCAГ).

З боку обміну речовин, метаболізму: часто – підвищення рівня калію у крові; нечасто – анорексія, зниження апетиту; невідомо – зниження рівня натрію у крові.

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

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

З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; нечасто – ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардія, аритмія, відчуття посиленого серцебиття, периферичні набряки, відчуття припливів; рідко – стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт; невідомо – феномен Рейно.

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 імунної системи: невідомо – анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висипання, зокрема макулопапульозні; нечасто – ангіоневротичний набряк, зокрема у дуже виняткових випадках – обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, що може мати летальний наслідок, свербіж, гіпергідроз; рідко – ексfolіативний дерматит, кропив'янка, оніхолісис, рідкісні – 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-рухової системи та сполучної тканини: часто – м'язові спазми, міалгія; нечасто – артралгія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: нечасто – транзиторна еректильна дисфункція, зниження лібідо, невідомо – гінекомастія.

Загальні розлади: часто – біль у грудях, втомлюваність; нечасто – пірексія; рідко – астенія.

Педіатрична популяція. Безпеку застосування раміприлу вивчали з участю 325 дітей та підлітків віком 2–16 років у ході 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 (тобто від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) у педіатричній популяції та нечасто (тобто від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) у дорослих пацієнтів;

кон'юнктивіт: часто (тобто від $\geq 1/100$ до $< 1/10$) в педіатричній популяції та рідко (тобто від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) у дорослих пацієнтів;

тремор і кропив'янка: нечасто (тобто від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) у педіатричній популяції та рідко (тобто від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) у дорослих пацієнтів.

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

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2 роки.

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 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.