ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РАМІМЕД®

(RAMIMED)

Склад:

діюча речовина: раміприл;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований (крохмаль 1500); натрію гідрокарбонат; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; натрію стеарил фумарат;

барвники: таблетки 5 мг – барвник PB24877 рожевий (лактоза, моногідрат; заліза оксид червоний (Е 172); заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5,0 мг – блідо-рожеві капсулоподібні плоскі таблетки без оболонки зі скошеними краями, з рискою з одного боку та з обох боків із надписом «R 3», розміром приблизно 8,8 х 4,4 мм;

таблетки по 10 мг – білі або майже білі капсулоподібні плоскі таблетки без оболонки зі скошеними краями, з рискою з одного боку та з обох боків із надписом «R 4», розміром приблизно 11,0 х 5,5 мм.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Раміприлат, активний метаболіт проліків – раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксипептидази I (також відомий як ангіотензинперетворювальний фермент; кіназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на

ангіотензин II (активну судинозвужувальну речовину) та розщеплення активного вазодилататора 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 тиску. Як правило, значних змін ниркового плазмотоку 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 хворого, що не супроводжується компенсаторним підвищенням частоти серцевих скорочень (ЧСС).

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

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

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

Серцева недостатність. Доведено, що застосований як доповнення до традиційної терапії діуретиками та, якщо необхідно, серцевими глікозидами раміприл є ефективним для пацієнтів із серцевою недостатністю II−IV функціональних класів за NYHA. Препарат виявляє сприятливий вплив на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків, загального периферичного судинного опору, підвищення серцевого викиду і покращення серцевого індексу). Він також зменшує нейроендокринну активацію.

Клінічна ефективність та безпека.

Профілактика серцево-судинних захворювань/нефропротекція.

Було проведено превентивне плацебо-контрольоване дослідження (дослідження HOPE) з участю понад 9200 пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували раміприл. У цьому дослідженні брали участь пацієнти з високим ризиком виникнення серцево-судинного захворювання після перенесеного атеротромботичного серцево-судинного захворювання (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювання периферичних судин) або пацієнти з цукровим діабетом, які мали принаймні ще один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) або паління).

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

Дослідження HOPE: основні результати

Показник	Раміприл	Плацебо	Відносний ризик (95% довірчий інтервал)	Значення p
	%	%		
Усі пацієнти	n=4,645	N=4,652		
Первинна комбінована кінцева точка	14,0	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				
Смерть 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 у 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-го типу (і мала щонайменше один фактор серцево-судинного ризику).

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

Дослідження REIN, багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, проводили з метою оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у 352 пацієнтів з нормальним або підвищеним артеріальним тиском (віком 18−70 років), у яких спостерігалася легка (середня кількість виведеного білка із сечею > 1 та < 3 г/за добу) або тяжка протеїнурія (≥ 3 г/за добу) внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії. Обидві підгрупи були проспективно стратифіковані.

Результати основного аналізу стану пацієнтів з найбільш тяжкою протеїнурією (підгрупа, яка достроково припинила участь у дослідженні, оскільки була доведена користь від лікування у групі раміприлу) продемонстрували, що середня інтенсивність зниження ШКФ за 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 або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або з цукровим діабетом II-го типу із супутніми ознаками ураження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D взяли участь пацієнти з цукровим діабетом II -го типу та діабетичною нефропатією.

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

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

Дослідження ALTITUDE (дослідження впливу аліскірену на стан пацієнтів з цукровим діабетом II-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) оцінювали переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II для пацієнтів з цукровим діабетом II -го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. У групі прийому аліскірену порівнянно з групою прийому плацебо було відзначено більшу частоту випадків летальних наслідків з 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 минущими/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 за участю 244 педіатричних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (у 73 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія) віком 6−16 років учасники отримували низькі, середні або високі дози раміприлу з метою досягнення у них плазмових 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 спостерігалося у 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 препарату спостерігалося 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. 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.

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

Пацієнти 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 до кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрацій раміприлату у плазмі крові, які знижуються повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

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

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

застосуванні невідомий.

Педіатрична популяція. Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджували 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 та значною мірою корелював з логарифмом маси тіла ($p<0,01$), а також із дозою препарату ($p<0,001$). Кліренс та об'єм розподілу збільшувалися прямо пропорційно до 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. У 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 препарату проводили на щурах, собаках та мавпах. У всіх цих трьох видів тварин спостерігалися зміни електролітного балансу та картини крові. У собак та мавп, які отримували препарат у дозі 250 мг/кг маси тіла на добу, було помічено значне збільшення юкстагломерулярного апарату, що є проявом фармакодинамічної активності раміприлу. Щурі, собаки та мавпи переносили добові дози препарату, які становили 2; 2,5 та 8 мг/кг маси тіла на добу відповідно. При цьому небажані ефекти у них не виникали.

Дослідження репродуктивної токсичності, проведені на щурах, кролях та мавпах, не виявили жодних тератогенних властивостей препарату. Негативний вплив на фертильність не спостерігався ні у самців, ні у самиць щурів. Введення раміприлу самицям щурів у період вагітності та лактації призводило до необоротного ушкодження нирок (розширення ниркової миски) у потомства при застосуванні доз від 50 мг/кг маси тіла на добу. 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 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/на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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 (ангіотензинперетворювального ферменту) (див. розділ «Склад»).

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

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

Значний двосторонній 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»).

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

Одночасне застосування препарату Рамімед® з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та 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.

Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (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 «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Протипоказані комбінації. Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/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 сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід розпочинати лише через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу. Методи екстракорпоральної терапії, у результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, мембран із 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).* 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 Рамімед®. 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 Рамімед®. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

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

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

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

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

Сакубітрил/валсартан. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубитрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Особливості застосування.

Особливі категорії 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, пацієнток, 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 у разі 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, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;

- з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;

- з гемодинамічно значущою перешкодою для притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад зі стенозом аортального або мітрального клапана);

- з однобічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;

- у яких існує або може розвинутися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);

- із цирозом печінки та/або асцитом;

- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

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

· *Подвійна блокада РААС.* Зафіксовано, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (у тому числі розвитку гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»). Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, вона має застосовуватися лише під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам 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.* Див. 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 корегувати дозу, насамперед у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен за пацієнтами з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки, а також у разі ураження ниркових судин, у тому числі у пацієнтів з гемодинамічно значущим одностороннім стенозом ниркової артерії.

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). Цей ризик підвищується у пацієнтів, які одночасно отримують такі лікарські засоби, як інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин або інгібітора НЕП (нейтральної ендопептидази), наприклад рацекадотрилу. Комбінація раміприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату Рамімед® слід припинити. Потрібно 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 Рамімед®, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечнику (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 Рамімед®.

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи препарат Рамімед®, спостерігалося виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти з 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»).

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 в осіб літнього віку та в інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомляли про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Частіший 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 інші інгібітори 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 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.

Оскільки підзвітний лікарський засіб містить лактозу, пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

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. Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю. Через брак інформації щодо застосування раміприлу у період годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості») не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному вигодовуванні новонароджених або недоношених немовлят.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Деякі побічні ефекти (наприклад, симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і знижувати швидкість його реакції, що є ризикованим у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад, при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами). Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході від терапії іншими препаратами на лікування препаратом Рамімед®. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози препарату не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

Спосіб застосування та дози.

Препарат для перорального застосування.

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

За неможливості застосування призначеної дози застосовувати раміприл у відповідному дозуванні.

Дорослі.

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

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом Рамімед® слід починати з дози 1,25 мг (застосовувати раміприл у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату Рамімед® 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. Рамімед® можна застосовувати у вигляді монотерапії 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 препаратом Рамімед® слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг на добу. У пацієнтів зі значною активацією РААС після прийому початкової дози препарату може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Рамімед® 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 із діабетом та мікроальбумінурією.

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. 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 із діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику.

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

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

У пацієнтів із недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїнурії

≥ 3 г/на добу.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Рамімед® 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 на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу препарату Рамімед® титрують шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розподілити дозу на 2 прийоми.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда при наявності серцевої недостатності.

Початкова доза. Через 48 годин після виникнення інфаркту міокарда пацієнтам, стан яких є клінічно та гемодинамічно стабільним, призначати початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, 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 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 ФК за класифікацією NYHA) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів цим препаратом, рекомендується розпочинати терапію з дози 1,25 мг 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Добова доза для пацієнтів із 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/на добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;

- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;

- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг/на добу, а максимальна добова доза − 5 мг;

- пацієнти з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі: при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою; початкова доза становить 1,25 мг, а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування препаратом Рамімед® 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 призначати нижчу початкову дозу − 1,25 мг раміприлу.

Діти. Препарат Рамімед® не рекомендується застосовувати дітям, оскільки даних стосовно ефективності та безпеки 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 (ангіотензинаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції. Профіль безпеки препаратів раміприлу містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать: ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1 000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними). У кожній групі побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

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

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

З боку нервової системи: часто − головний біль, запаморочення, нечасто − вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія, рідко − тремор, порушення рівноваги, невідомо − церебральна

ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій; відчуття печіння; паросмія.

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

З боку органів слуху та лабіринту: рідко − порушення слуху, дзвін у вухах.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часто − запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, нечасто − панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечнику, 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 фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини в крові; підвищення рівня креатиніну в крові.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто − висипання, зокрема макулопапульозні, нечасто − ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз, рідко − ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз, дуже рідко − реакція фоточутливості, невідомо − токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто − м'язові спазми, міалгія, нечасто - артралгія.

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

Метаболічні та аліментарні розлади: 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, гіпоперфузія, васкуліт, невідомо − феномен 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 та/або кон'югатів білірубіну, рідко − холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин, невідомо − гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже

виняткових випадках – з летальним наслідком).

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

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

Педіатрична популяція. 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 ≥ 1/100 до < 1/10) в педіатричній популяції та нечасто (тобто від ≥ 1/1000 до < 1/100) у дорослих пацієнтів; кон'юнктивіт: часто (тобто від ≥ 1/100 до < 1/10) у педіатричній популяції та рідко (тобто від ≥ 1/10 000 до < 1/1000) у дорослих пацієнтів. Тремор і кропив'янка: нечасто (тобто від ≥ 1/1000 до < 1/100) у педіатричній популяції та рідко (тобто від ≥ 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 побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має 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 відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

2. Актавіс ЛТД/Actavis LTD.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. Константинуполес 1-10, Лімассол, 3011, Кіпр/Konstantinoupoleos 1-10, Limassol, 3011, Cyprus.

2. БЛБ015, БЛБ016, Балебел Індастріал Істейт, Зейтан ЗТН3000, Мальта/BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.