

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**27.12.2013 № 1153**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/13392/01/01**  
**№ UA/13392/01/02**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**18.11.2015 № 753**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЄвроРаміприл 5**  
**(EuroRamipril 5)**

**ЄвроРаміприл 10**  
**(EuroRamipril 10)**

**Склад:**

*діюча речовина:* раміприл;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, гіпромелоза, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, заліза оксид червоний (таблетки 5 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 5 мг:* таблетки рожевого кольору, з крапленнями, овальної форми, гладенькі з одного боку і з рискою з іншого;

*таблетки по 10 мг:* таблетки білого кольору, овальної форми, з рискою з обох боків.

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксіпептидази 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 інгібування розщеплення брадикініну призводять до розширення кровоносних судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зменшення секреції альдостерону. Реакція на монотерапію інгібіторами АПФ в середньому була менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з артеріальною гіпертензією (популяція, для якої характерний низький рівень реніну при артеріальній гіпертензії), ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

*Фармакодинаміка.*

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

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, у разі необхідності, серцевими глікозидами раміприл є ефективним для пацієнтів з серцевою недостатністю II-IV функціональних класів за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (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.*

Існують дані, що у пацієнтів 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 пацієнтів 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), які додатково до стандартної терапії отримували раміприл, статистично достовірно зменшується частота виникнення інфаркту міокарда, серцево-судинної смерті та інсульту, як окремо, так і у комбінації.

Також відомо, що при додаванні раміприлу у дозі 10 мг до існуючої схеми лікування у пацієнтів віком від 55 років з нормальним або підвищеним артеріальним тиском, більшість із яких хворіла на цукровий діабет 2-го типу (і мала щонайменше один фактор СС ризику), спостерігається відносно зниження ризику розвитку вираженої нефропатії на 24 %.

Відоме дослідження з оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з нормальним або підвищеним артеріальним тиском (віком 18-70 років), у яких спостерігалася легка або тяжка протеїнурія внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії, продемонструвало, що у пацієнтів з найбільш тяжкою протеїнурією середня інтенсивність зниження ШКФ була нижчою при застосуванні раміприлу, ніж при застосуванні плацебо.

*Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда.*

Існують дані, що у пацієнтів з минулими/постійними симптомами серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда, у яких лікування раміприлом розпочинали через 3-10 днів після виникнення гострого інфаркту міокарда, після завершення періоду подальшого спостереження, який в середньому становив 15 місяців, спостерігалось абсолютне зниження смертності на 5,7% та відносно зниження ризику на 27 %.

Педіатрична популяція.

В ході відомого рандомізованого клінічного дослідження за участю пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг, 5 мг та 20 мг з розрахунку

на масу тіла, знижують систолічний та діастолічний артеріальний тиск на статистично значущу величину у дітей з підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такий ефект не спостерігався в ході іншого рандомізованого дослідження пацієнтів педіатричної популяції з підвищенням дози, де оцінювався ефект відміни лікарського засобу. В ході цього дослідження після відміни препарату спостерігалось помірне рикошетне підвищення як діастолічного, так і систолічного тиску, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до вихідного рівня в усіх групах доз досліджуваного діапазону раміприлу. В дослідженій педіатричній популяції раміприл не мав 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 дає 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 концентрацій раміприлату у плазмі, 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 10 мг раміприлу перорально його рівні в материнському молоці були нижче границі виявлення. Однак ефект при багатократному застосуванні невідомий.

Педіатрична популяція. Відоме дослідження фармакокінетичного профілю раміприлу у пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією (віком 2-16 років, з масою тіла > 10 кг). Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та у значній мірі метаболізувався до раміприлату. Максимальні концентрації раміприлату в плазмі крові

досягалися через 2-3 години. Кліренс раміприлату у значній мірі корелював з логарифмом маси тіла ( $p < 0,01$ ), а також з дозою препарату ( $p < 0,001$ ). Кліренс та об'єм розподілу збільшувався прямопропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівняними 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.* Результати доклінічних випробувань свідчать про відсутність будь-якої небезпеки для людини відповідно до проведених стандартних досліджень із фармакології безпеки, токсичності при введенні повторних доз, генотоксичності, канцерогенності.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії.

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

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту, або 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 смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше 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).

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

Вагітність і жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Сумісне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом, а також з порушеннями функції нирок ( $\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ).

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

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня.

Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

**Протипоказані комбінації.** Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншої діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Комбіноване застосування препарату ЄвроРаміприл із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або помірно тяжкими порушеннями функції нирок і не рекомендоване іншим категоріям пацієнтів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### **Комбінації, що вимагають запобіжних заходів.**

*Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин).* Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

*Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші речовини, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Слід очікувати збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування» стосовно діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект препарату ЄвроРаміприл.* Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

*Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни картини крові.* Підвищена ймовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

*Солі літію.* Інгібітори АПФ можуть зменшити екскрецію літію, що може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно ретельно контролювати рівень літію.

*Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін.* Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і ацетилсаліцилова кислота.* Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату ЄвроРаміприл. 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.

*Алкоголь.* Збільшується розширення судин. ЄвроРаміприл може підсилювати дію алкоголю.

*Їжа.* Їжа істотно не впливає на абсорбцію раміприлу.

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

### ***Особливості застосування.***

#### **Особливі категорії пацієнтів.**

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

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

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) комбіноване застосування препарату ЄвроРаміприл та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти, у яких існує особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

*Пацієнти зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.*

У пацієнтів зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик призначають вперше або вперше підвищують дозу. Суттєвого підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, 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 одnobічним 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 переваантаження об'ємом).

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом ЄвроРаміприл може бути або посиленою, або послабленою. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно виявляти особливу обережність.

Транзиторна або персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.

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

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

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

Контроль функції нирок. Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час проведення лікування та корегувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен 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.

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату ЄвроРаміприл 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, 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 і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату ЄвроРаміприл.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, 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 препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпонатріємія. У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону з наступним розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію у осіб літнього віку та у інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії і анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити на початку лікування та за пацієнтами з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад системним червоним вовчаком або склеродермією) або тими, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і стосовно інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути обумовлено тим, що у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

*Препарат містить лактозу, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції застосовувати препарат не рекомендується.*

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** Препарат ЄвроРаміприл протипоказаний для застосування у період вагітності або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»). Такими чином, необхідно виключити вагітність перед початком лікування. Необхідно уникати вагітності, якщо лікування інгібіторами АПФ є обов'язковим. Якщо пацієнтка планує завагітніти, необхідно припинити лікування інгібіторами АПФ, тобто замінити їх іншим видом лікування.

Якщо пацієнтка завагітніла протягом лікування ЄвроРаміприлом, то застосування цього лікарського засобу слід негайно припинити і, у випадку необхідності, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування у вагітних.

**Годування груддю.** Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості») не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, 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 ЄвроРаміприл. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози небажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

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

Препарат для перорального застосування.

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

#### *Дорослі.*

Пацієнти, які застосовують діуретики. На початку лікування препаратом ЄвроРаміприл 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.

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

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

Початкова доза. Лікування препаратом ЄвроРаміприл слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг на добу.

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза 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 ЄвроРаміприл становить 10 мг на добу. Як правило, препарат приймають 1 раз на добу.

#### Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату ЄвроРаміприл 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 дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

#### Лікування захворювань нирок.

У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією.



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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

У пацієнтів з діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику.

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

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

У пацієнтів з недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/на добу.

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу збільшують. Через 2 тижні лікування 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 ЄвроРаміприл титрують шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розділити 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, призначають початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

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

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу підвищують шляхом її подвоєння з інтервалом у 1-3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 рази на добу.

Коли це можливо, підтримуючу добову дозу розділяють 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 з порушенням функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакологічні властивості»):

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  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 ЄвроРаміприл 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 ймовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу.

#### *Діти.*

Препарат ЄвроРаміприл не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки даних щодо ефективності та безпечності цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

#### **Передозування.**

Симптомами, пов'язаними з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть бути надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардія, порушення електролітного балансу та ниркова недостатність. За станом пацієнта слід ретельно спостерігати та проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

#### **Побічні реакції.**

Профіль безпеки раміприлу містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

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  $< 1/1\ 000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), невідомо (не може бути визначена за наявними даними).

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

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

*З боку нервової системи*: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – вертиго, парестезія, 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, включаючи нечіткість зору; рідко – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та лабіринту*: рідко – порушення слуху, шум/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 (в поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний

набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота (включаючи гастрит), запор, сухість у роті; рідко може спостерігатися 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 поодиноких випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, що може мати летальний наслідок), свербіж, гіпергідроз; рідко – ексфолюативний 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.

*Ендокринні розлади:* невідомо – синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).

*Метаболічні та аліментарні розлади:* часто – підвищення рівня калію в крові; нечасто – анорексія, зниження апетиту; невідомо – зниження рівня натрію у крові.

*Судинні розлади:* 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, стомлюваність; нечасто – пірексія; рідко – астенія.

*Розлади з боку імунної системи:* невідомо – анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*Гепатобіліарні розлади:* нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів і/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.* Безпечність раміприлу вивчалася у клінічних дослідженнях в педіатричній популяції. 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 в педіатричній популяції та нечасто в популяції дорослих пацієнтів;

– кон'юнктивіт: часто в педіатричній популяції та рідко в популяції дорослих пацієнтів;

– тремор і кропив'янка: нечасто в педіатричній популяції та рідко в популяції дорослих пацієнтів.

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

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

*Таблетки по 5 мг:* по 20 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці картонній;

*таблетки по 10 мг:* по 20 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці картонній.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт».

(Фасування та пакування з форми in bulk фірми-виробника «Блуфарма Індустріа Фармасьютіка, С.А.», Португалія).

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

Україна, 03124, м. Київ, бульв. І. Лепсе, 8.

**Дата останнього перегляду.** 18.11.2015 р.