

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.04.2021 № 832
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4903/01/01
UA/4903/01/02
UA/4903/01/03
UA/4903/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Амприл®
(Ampril®)

Склад:

діюча речовина: раміприл;

1 таблетка містить раміприлу 1,25 мг або 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 1,25 мг і 10 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат;

таблетки по 2,5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, Pigment Blend PB 22886 Yellow (містить лактози моногідрат, заліза оксид жовтий (E 172));

таблетки по 5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, Pigment blend PB 24899 Pink (містить лактози моногідрат, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 1,25 мг – овальні, плоскі таблетки без оболонки, білого або майже білого кольору;

таблетки по 2,5 мг – овальні, плоскі таблетки без оболонки, жовтого кольору;

таблетки по 5 мг – овальні, плоскі таблетки без оболонки, рожевого кольору;

таблетки по 10 мг – овальні, плоскі таблетки без оболонки, білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензивну систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Раміприл. Код АТХ С09А А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Раміприл належить до проліків, після всмоктування він розкладається у печінці з утворенням раміприлату. Раміприлат – це потужний інгібітор АПФ тривалої дії. АПФ каталізує перетворення ангіотензину I у судинозвужувальну речовину – ангіотензин II. АПФ є аналогом кінінази – ферменту, який є каталізатором розкладу брадикініну. Гальмування активності АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II, підвищення активності реніну у плазмі крові, посилення дії брадикініну і до зниження секреції альдостерону. Останнє може зумовити збільшення рівня калію у сироватці крові.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією антигіпертензивна та гемодинамічна дія раміприлу зумовлена розширенням стійких судин і зниженням загального периферичного опору судин, у результаті чого поступово зменшується артеріальний тиск. Частота серцевих скорочень

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



здебільшого не змінюється. Протягом тривалого лікування відбувається зменшення гіпертрофії лівого шлуночка без впливу на функції серця. Гіпотензивна дія після прийому одноразової дози проявляється через 1-2 години після введення, досягає максимуму в межах 3-6 годин і триває зазвичай протягом 24 годин. Раміприл також ефективний для лікування застійної серцевої недостатності. У пацієнтів з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності після гострого інфаркту міокарда він зменшує ризик раптового летального наслідку, прогресування серцевої недостатності до тяжкої або стійкої серцевої недостатності і зменшує частоту госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

Згідно з опублікованими даними, раміприл значно зменшує частоту інфаркту міокарда, інсульту та знижує летальність від серцево-судинних захворювань у пацієнтів з підвищеним ризиком у зв'язку зі серцево-судинними захворюваннями (наприклад активна стадія ішемічної хвороби серця, перенесений інсульт або захворювання периферичних судин) або через цукровий діабет, у кого є принаймні один додатковий фактор ризику (мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищення загального рівня холестерину, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності, паління). Препарат також знижує загальну летальність і потребу у проведенні ревазуляризації та затримує початок і прогресування застійної серцевої недостатності. У хворих на цукровий діабет, а також у інших пацієнтів раміприл значно знижує імовірність виникнення мікроальбумінурії та ризик розвинення нефропатії. Ці ефекти спостерігаються у пацієнтів з нормальним або підвищеним артеріальним тиском.

Фармакокінетика.

Раміприл швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Абсорбція становить 50-60 % і не залежить від вживання їжі. Максимальна концентрація у сироватці крові (C_{max}) досягається протягом 1 години. Період напіввиведення раміприлу становить 1 годину.

Раміприл метаболізується у печінці. Основним метаболітом є раміприлат, потужність якого як інгібітора АПФ у 6 разів більша порівняно з раміприлом. Крім раміприлату були також виявлені неактивні метаболіти (дикетопіперазиновий ефір та кислота, а також їх сполуки).

Максимальна концентрація раміприлату в сироватці крові досягається через 2-4 години після застосування, постійна концентрація у сироватці крові досягається через 4 дні.

Приблизно 73 % раміприлу і 56 % раміприлату зв'язуються з білками сироватки крові.

Раміприл і раміприлат в основному виводяться із сечею (приблизно 60 %), переважно у вигляді метаболітів, і менш ніж 2 % від застосованої дози виводиться у вигляді незміненого раміприлу.

Раміприлат виводиться у кілька стадій. Після введення раміприлу у терапевтичній дозі кінцевий період напіввиведення становить від 13 до 17 годин.

Дослідження на тваринах показали, що цей препарат проникає у грудне молоко.

Дослідження серед здорових добровольців віком від 65 до 76 років показали, що кінетика раміприлу та раміприлату у цій групі така ж сама, що й серед молодих здорових добровольців.

У пацієнтів з нирковою недостатністю виділення раміприлу, раміприлату та їх метаболітів уповільнюється, тому дозування раміприлу необхідно коригувати залежно від функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів з печінковою недостатністю (можливо, через зниження активності печінкових естераз) метаболічне перетворення раміприлу у раміприлат може уповільнитися, а концентрація раміприлу у сироватці крові – підвищитися (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження частоти виникнення серцево-судинних захворювань та летальності у пацієнтів з:
 - вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин) або
 - цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

- Лікування захворювання нирок:
 - o початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
 - o виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакодинаміка»);
 - o виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥ 3 г на добу (див. розділ «Фармакодинаміка»).
- Лікування серцевої недостатності, що 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 більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (див. розділ «Склад»).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).
- Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.
- Вагітні або жінки, які планують вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Раміпріл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.
- Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Лікарський засіб не слід застосовувати протягом 36 годин після переходу на або зі сакубітрилу/валсартану – препарату, що містить інгібітор неприлізину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).
- 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 (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 пов'язана з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та порушення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням лише одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Протипоказані комбінації

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Методи екстракорпоральної терапії, в результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням цевних мембран з

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 раміприлу із лікарськими засобами, що містять *аліскірен*, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або помірно тяжкими порушеннями функції нирок і не рекомендоване іншим групам пацієнтів (див. розділи «Протипоказання» і «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)

Хоча рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують раміприл, може виникати гіперкаліємія. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або замінників солі, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при сумісному застосуванні раміприлу з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, наприклад із триметопримом і ко-тримоксазолом (триметоприм /сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик подібно амілориду. Тому комбінація раміприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо наведені вище лікарські засоби показані у зв'язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин

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

Гепарин

Гіперкаліємія може виникати при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується контроль рівня калію в сироватці 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» щодо діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект препарату Амприл®

Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни показників 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 Амприл®. Також одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком порушення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



mTOR інгібітори або DPP-IV інгібітори

Підвищений ризик ангіоневротичного набряку може виникнути у пацієнтів, які одночасно приймають такі лікарські засоби, як інгібітори mTOR (темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Розпочинати терапію слід з особливою обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори неприлізіну (NEP)

Повідомлялося про підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібіторів NEP, таких як рацекадотрил (див. розділ «Особливості застосування»).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), може підвищитися ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Сіль

При надмірному споживанні солі можливе послаблення гіпотензивного ефекту препарату.

Специфічна гіпосенсибілізація

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

Особливості застосування.

Особливі групи пацієнтів

Вагітність

Лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, або антагоністами рецептора ангіотензину II (АПРА) не слід починати під час вагітності. Якщо все ж антигіпертензивна терапія вважається необхідною, пацієнтки, які планують вагітність, повинні перейти на альтернативне лікування препаратами, які мають встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, застосування інгібіторів АПФ /АПРА слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада РААС

Існують доказові дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, АПРА або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (в 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 «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 АПРА не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м²) протипоказане одночасне застосування аліскірену та препарату Амприл® (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з високим ризиком виникнення артеріальної гіпотензії

Пацієнти зі значним підвищенням активності РААС

У пацієнтів зі значним підвищенням активності РААС існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та порушення функції нирок через інгібування АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик призначають уперше 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;

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

- із декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою перешкодою 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.

Зазвичай рекомендують провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючі заходи слід застосовувати, враховуючи ризик виникнення перевантаження об'ємом).

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Амприл® може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність РААС може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти 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

На початку терапії потрібен особливий медичний нагляд.

Пацієнти літнього віку

Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Хірургічне втручання

Якщо можливо, лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

Контроль функції нирок

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

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

Повідомляли про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та гортані у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл (див. розділ «Побічні реакції»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із *сакубітрілом/валсартаном* протипоказане у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрілу/валсартану не можна починати протягом 36 годин після прийому останньої дози раміприлу. Терапію раміприлом не можна починати протягом 36 годин після застосування останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус) і вілдагліптином підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряк дихальних шляхів або язика, з порушеннями дихання або без нього), тому таким пацієнтам на початку терапії слід дотримуватися особливої обережності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом раміприлу 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).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 раміприлу.

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. 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 (наприклад гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, особливо антагоністи альдостерону або антагоністи рецепторів ангіотензину), 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 сироватці крові та функції нирок (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 наступним розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати рівень натрію у сироватці крові у осіб літнього віку та у інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Частіший контроль бажано проводити на початку лікування та у пацієнтів з порушеннями функції нирок, супутнім колагенозом (наприклад із системним червоним вовчаком або склеродермією) або у тих, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни показників 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 із представниками інших рас. Це може пояснюватися низьким рівнем реніну у плазмі крові таких пацієнтів.

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 потрібно пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями галактозної недостатності або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують вагітність. Якщо під час лікування раміприлом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити та у разі необхідності призначити терапію іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Період годування груддю

Через недостатню кількість інформації щодо застосування раміприлу (див. розділ «Фармакокінетика») не рекомендується призначати препарат жінкам, які годують груддю; бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких вважається безпечним,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



особливо у разі годування груддю новонароджених або недоношених немовлят.

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

Деякі побічні реакції (певні симптоми зниження артеріального тиску, наприклад запаморочення або вертиго) можуть впливати на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами. Пацієнтам необхідно порадити не керувати автотранспортом або іншими механізмами, поки вони не з'ясують їхню реакцію на лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дозування та період лікування залежить від стану пацієнта, необхідності супутнього лікування та завжди визначається лікарем.

Препарат рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі, оскільки вживання їжі не впливає на його біодоступність (див. розділ «Фармакокінетика»).

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою (приблизно ½ склянки). Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

Дорослі

Пацієнти, які застосовують діуретики

На початку лікування препаратом може виникати артеріальна гіпотензія, розвиток якої є більш імовірним у пацієнтів, які одночасно застосовують діуретики. У подібних випадках рекомендується проявляти обережність, оскільки у таких пацієнтів можливе зниження об'єму циркулюючої крові та/або кількості електролітів.

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування раміприлом слід розпочинати з дози 1,25 мг. Необхідно ретельно контролювати функції нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату слід корегувати залежно від цільового рівня артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія

Дозу потрібно підбирати індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та результатів контрольних вимірювань артеріального тиску. Раміприл можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Початкова доза. Терапію слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг 1 раз 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, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Профілактика серцево-судинних захворювань

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

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної відповіді на лікування 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 необхідно звернути увагу на наведену вище інформацію щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Лікування захворювання нирок

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Пацієнти з цукровим діабетом та мікроальбумінурією

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної відповіді на лікування дозу слід поступово збільшувати. Через 2 тижні лікування одноразову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

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

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної відповіді на лікування дозу слід поступово збільшувати. Через 1-2 тижні лікування добову дозу препарату 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 препарату становить 1,25 мг 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної відповіді на лікування дозу потрібно поступово збільшувати. Через 2 тижні лікування одноразову 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 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 клінічно та гемодинамічно стабільний, 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 щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу підвищувати шляхом її подвоєння з інтервалом у 1-3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 рази на добу. Коли це можливо, підтримуючу добову дозу розподіляти на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (IV функціональний клас за критеріями NYHA (New York Heart Association)) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда дотепер недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів, рекомендується розпочинати терапію з дози 1,25 мг 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Добова доза для пацієнтів із порушеннями функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика»):

- 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через кілька годин після проведення гемодіалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика»)

Терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза препарату 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 потрібно призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу.

Діти.

Раміприл не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки безпека та ефективність застосування раміприлу для таких пацієнтів не встановлена.

Передозування.

Передозування може спричинити надмірну периферичну вазодилатацію (що супроводжується вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення електролітного балансу та ниркову недостатність.

При появі гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення, голову покласти на низьку подушку, а ноги підняти. При необхідності рекомендується збільшити об'єм плазми вливанням 0,9 % розчину натрію хлориду. Після прийому великої кількості таблеток рекомендується провести промивання шлунка і ввести адсорбенти і сульфат натрію (у перші 30 хв, якщо це можливо). Необхідно ретельно контролювати артеріальний тиск, функції нирок і рівень калію у сироватці крові. При гіпотензії, крім компенсації об'єму і солей, можливо введення агоністів альфа-1 адренергічних рецепторів (наприклад норадреналіну, допаміну) і ангіотензину II (ангіотензінаміду).

Ефективність діалізу при інтоксикації не доведена.

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.

Побічні реакції розподілені за системами органів і частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не можна розрахувати за наявними даними). У кожній групі побічні явища представлені у порядку зменшення ступеня їх серйозності.

Таблиця.

Клас системи органів/ порушення	Побічні реакції за частотою				
	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
З боку серця		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки			
З боку крові		Еозинофілія	Зменшення		Недостатність

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

10

та лімфатичної системи			кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів		кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, агевізія, дисгевзія	Тремор, порушення рівноваги		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій; відчуття печіння; паросмія
З боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору	Кон'юнктивіт		
З боку органів слуху та лабіринту			Порушення слуху, шум/дзвін у вухах		
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка	Бронхоспазм, у тому числі загострення астми; закладеність носа			
З боку шлунково-кишкового тракту	Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія,	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки виключно при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня	Глосит		Афтозний стоматит

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

	діарея, нудота, блювання	ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечнику, біль у верхній частині живота, у т. ч. асоційований із гастритом, запором, сухістю у роті			
З боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, порушення перебігу фонові протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові			
З боку шкіри та підшкірних тканин	Висипання, зокрема макулопапул ьозні	Ангіоневротичний набряк; у дуже випадках обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, що може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз	Ексфолювативн ий дерматит, кропив'янка, оніхолізіс	Реакція фоточут ливості	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція
З боку опорно- рухового апарату та сполучної тканини	М'язові спазми, міалгія	Артралгія			
З боку ендокринної					СНСАГ

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Handwritten signature]

[Handwritten signature] 12

системи					
З боку обміну речовин та харчування	Підвищення рівня калію у крові	Анорексія, зниження апетиту			Зниження рівня натрію у крові
З боку судин	Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе	Припливи	Стеноз судин, гіперфузія, васкуліт		Феномен Рейно
Загальні порушення	Біль у грудях, втомлюваність	Пірексія	Астенія		
З боку імунної системи					Анафілактичні або анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		Підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубину	Холестатична жовтяниця, ураження печінкових клітин		Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо			Гінекомастія
З боку психіки		Пригнічення настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість	Стан сплутаної свідомості		Порушення уваги

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звіт про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження балансу «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані подавати інформацію про будь-які

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 6, або 9 блістерів у картонній коробці; по 7 таблеток у блістері; по 2 або 4, або 8, або 12, або 14 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.



Текст узгоджено
15.03.2021


Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє