

## ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*механізм дії.* Раміприлат, активний метаболіт проліків — раміприлу — є інгібітором ферменту дипептидилкарбоксіпептидази I (синоніми: АПФ, 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 призводить до розширення судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат спричиняє зниження секреції альдостерону. Реакція на монотерапію інгібіторами АПФ у середньому була менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського походження) з АГ (популяція, для якої характерний низький рівень реніну при АГ), ніж у пацієнтів, які є представниками інших рас.

*Фармакодинаміка. Антигіпертензивні властивості.* Прийом раміприлу призводить до значного зниження периферичного артеріального опору. Як правило, значних змін ниркового плазматокую або швидкості клубочкової фільтрації не відбувається. Призначення раміприлу пацієнтам з АГ призводить до зниження АТ як у горизонтальному, так і у вертикальному положенні хворого, що не супроводжується компенсаторним підвищенням ЧСС.

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

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

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

*Серцева недостатність.* Доведено, що застосований як доповнення до традиційної терапії діуретиками та, у разі необхідності, 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) за 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 ІХС, інсульту або захворювання периферичних судин) або пацієнти з цукровим діабетом, які мали принаймні ще один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, АГ, підвищений рівень загального ХС, ХС ЛПНЩ або паління).

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

Дослідження HOPE: основні результати

	<b>Раміприл, %</b>	<b>Плацебо, %</b>	<b>Відносний ризик (95% довірчий інтервал)</b>	<b>Значення P</b>
Усі пацієнти	n=4645	n=4652		
Первинна комбінована кінцева точка	14	17,8	0,78 (0,7–0,86)	<0,001
Інфаркт міокарда	9,9	12,3	0,80 (0,7–0,9)	<0,001
Серцево-судинна смерть	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	<0,001
Інсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	<0,001
Вторинні кінцеві точки				
Летальний наслідок з 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 процесі дослідження MICRO-HOPE, проведення якого було попередньо заплановано в рамках дослідження HOPE, вивчали ефект, що виникав при додаванні раміприлу в 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 АТ, більшість з яких

хворіли на цукровий діабет 2-го типу і мали 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 проводилося з метою оцінки впливу лікування раміприлом на інтенсивність зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у 352 пацієнтів з нормальним або підвищеним АТ (віком 18–70 років), у яких спостерігалася легка (середня кількість виведеного білка із сечею  $>1$  та  $<3$  г/добу) або тяжка протеїнурія ( $\geq 3$  г/добу) внаслідок хронічної недіабетичної нефропатії. Обидві підгрупи були проспективно стратифіковані.

Результати основного аналізу серед 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 місяць була нижчою при застосуванні раміприлу, ніж при застосуванні плацебо:  $-0,54$  (0,66) порівняно з  $-0,88$  (1,03) мл/хв/міс,  $p = 0,038$ . Таким чином, міжгрупова різниця становила  $0,34$  (0,03–0,65) на місяць та приблизно 4 мл/хв/рік; 23,1% пацієнтів у групі раміприлу досягли комбінованої вторинної кінцевої точки — подвоєння концентрації креатиніну у плазмі крові та/або термінальної стадії 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 з вивчення впливу телмісартану як монотерапії та в комбінації з раміприлом на загальну кінцеву точку) і VA NEPHRON-D (дослідження з вивчення діабетичної нефропатії у ветеранів) — вивчалось застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводилося у пацієнтів із серцево-судинними чи цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або з цукровим діабетом 2-го типу із супутніми ознаками ураження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D взяли участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали значущих переваг комбінованої терапії щодо ниркових і/або серцево-судинних наслідків та летальних наслідків, у той час як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. Враховуючи подібні фармакодинамічні характеристики цих

препаратів, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Отже, інгібітори АПФ й антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (дослідження з вивчення впливу аліскірену у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) було сплановано для оцінки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома хворобами. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. У групі прийому аліскірену порівняно з групою прийому плацебо було відмічено вищу частоту летальних випадків внаслідок серцево-судинних захворювань та інсульту, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ, які представляли інтерес (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і дисфункція нирок).

*Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда.* У дослідженні AIRE брали участь понад 2000 пацієнтів з минулими/постійними симптомами серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда. Лікування раміприлом розпочинали через 3–10 днів після виникнення гострого інфаркту міокарда. Це дослідження продемонструвало, що після завершення періоду подальшого спостереження, який у середньому становив 15 міс, летальні випадки у групі, що отримувала раміприл, становили 16,9%, а у групі плацебо — 22,6%. Це свідчить про абсолютне зниження летальних випадків на 5,7% та відносне зниження ризику на 27% (95% ДІ 11–40).

*Діти.* У процесі рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження взяли участь 244 пацієнта-дитини з АГ (у 73% з яких була первинна АГ) 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, 5 та 20 мг з розрахунку на масу тіла. Через 4 тиж було виявлено, що раміприл був неефективним щодо кінцевої мети — зниження систолічного АТ, однак він знижував діастолічний АТ при застосуванні найвищої дози досліджуваного діапазону. Було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу знижують систолічний АТ і діастолічний АТ на статистично значущу величину в дітей з підтвердженою АГ.

Такого ефекту не спостерігалось в ході 4-тижневого рандомізованого подвійного сліпого дослідження з підвищенням дози, у ході якого оцінювався ефект відміни лікарського засобу і в якому взяли участь 218 пацієнтів-дітей віком 6–16 років (у 75% з яких була первинна АГ). У ході цього дослідження після відміни препарату спостерігалось помірне

рикошетне підвищення як діастолічного АТ, так і систолічного АТ, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до вихідного рівня в усіх групах доз досліджуваного діапазону раміприлу (низькі дози (0,625–2,5 мг), середні дози (2,5–10 мг) або високі (5–20 мг)) з розрахунку на масу тіла. У досліджуваній групі дітей раміприл не виявляв лінійного дозозалежного ефекту.

*Фармакокінетика. Всмоктування.* Після перорального прийому раміприл швидко всмоктується зі ШКТ.  $C_{max}$  у плазмі крові досягаються протягом 1 год. З огляду на кількість речовини, виявленої в сечі, ступінь всмоктування становить щонайменше 56% і на нього суттєво не впливає наявність їжі у ШКТ. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального застосування раміприлу в дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45%.

$C_{max}$  у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2–4 год після прийому раміприлу. Після застосування звичайних доз раміприлу 1 раз на добу рівноважна концентрація раміприлату в 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 із 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  $T_{1/2}$  становить 13–17 год 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 виявляли у грудному молоці. Проте невідомо, який ефект має прийом повторних доз.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок* (див. ЗАСТОСУВАННЯ). У пацієнтів з порушенням функції нирок ниркова екскреція раміприлату знижена, а нирковий кліренс раміприлату пропорційний кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації раміприлату у плазмі крові, яка знижується повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки* (див. ЗАСТОСУВАННЯ). У пацієнтів з порушеннями функції печінки метаболізм раміприлу з

утворенням раміприлату був сповільнений через зниження активності печінкових естераз, а рівень раміприлу у плазмі крові в цих пацієнтів був підвищений. Втім максимальні концентрації раміприлату у цих пацієнтів не відрізнялися від таких в осіб з нормальною функцією печінки.

*Період годування грудьми.* Після застосування одноразової дози раміприлу перорально його рівень у материнському молоці був нижчим за межу виявлення. Однак ефект при багаторазовому застосуванні невідомий.

*Діти.* Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджували у 30 дітей віком 2–16 років з АГ, з масою тіла >10 кг. Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та значною мірою метаболізувався до раміприлату.  $C_{max}$  раміприлату в плазмі крові досягалася через 2–3 год. Кліренс раміприлату значною мірою корелював з логарифмом маси тіла ( $p < 0,01$ ), а також з дозою препарату ( $p < 0,001$ ). Кліренс та  $V_d$  збільшувалися прямо пропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівнянними з експозицією у дорослих при застосуванні дози 5 мг раміприлу. У результаті застосування дози 0,2 мг/кг у дітей досягалися рівні експозиції, які були вищими, ніж при застосуванні максимальної рекомендованої дози 10 мг/добу у дорослих.

*Доклінічні дані з безпеки.* При пероральному застосуванні препарату гризунам та собакам з'ясувалося, що раміприл не спричиняє гострих токсичних явищ. Дослідження з 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 юктагломерулярного апарату, яке є проявом фармакодинамічної активності раміприлу. Щури, 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 у щурів, кролів та мавп, не виявили жодних тератогенних властивостей препарату. Негативний вплив на фертильність не спостерігався ані у самців, ані у самиць щурів.

Введення раміприлу самицям щурів під час вагітності та лактації призводило до незворотного ушкодження нирок (розширення ниркової миски) у потомства при застосуванні доз 50 мг/кг маси тіла на добу та вище.

Численні випробування на мутагенність із застосуванням різних тест-систем не виявили мутагенних або генотоксичних властивостей раміприлу.

#### ПОКАЗАННЯ

лікування АГ.



Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та зменшення кількості летальних випадків у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ІХС або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. 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. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу (див. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ).

Лікування симптомної серцевої недостатності.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення кількості летальних випадків під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів із клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 год після виникнення гострого інфаркту міокарда.

## ЗАСТОСУВАННЯ

препарат для перорального застосування.

Раміприл-Тева рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після вживання їжі, оскільки їжа не впливає на біодоступність препарату. Таблетки Раміприл-Тева слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

За неможливості застосування призначеної дози слід застосовувати раміприл у відповідному дозуванні.

*Дорослі.* Пацієнти, які застосовують діуретики. На початку лікування препаратом Раміприл-Тева 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 зменшення ОЦК та/або рівня електролітів.

Якщо можливо, бажано припинити застосування діуретиків за 2–3 дні до початку лікування препаратом Раміприл-Тева (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

У пацієнтів з АГ, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом Раміприл-Тева слід починати з дози 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату Раміприл-Тева слід коригувати залежно від цільового рівня АТ.

*АГ.* Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ) та результатів контрольних вимірювань АТ. Раміприл-Тева можна застосовувати у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів (див. *Фармакодинаміка*, ПРОТИПОКАЗАННЯ, ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

*Початкова доза.* Лікування препаратом Раміприл-Тева слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг/добу (застосовувати у відповідному дозуванні).

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) після прийому початкової дози може виникати значне зниження АТ. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Дозу можна подвоювати кожні 2–4 тиж до досягнення цільового рівня АТ; максимальна доза препарату Раміприл-Тева становить 10 мг/добу. Як правило, препарат приймають 1 раз на добу.

#### *Профілактика серцево-судинних захворювань*

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату Раміприл-Тева становить 2,5 мг 1 раз на добу.

*Титрування дози та підтримуюча доза.* Залежно від індивідуальної переносимості препарату дозу слід поступово підвищувати. Рекомендується подвоїти дозу через 1–2 тиж лікування, а потім через 2–3 тиж підвищити її до цільової підтримувальної дози 10 мг 1 раз на добу (також див. наведену вище інформацію щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

#### *Лікування захворювання нирок. Пацієнти з діабетом та мікроальбумінурією*

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату Раміприл-Тева становить 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.



*Титрування дози та підтримувальна доза.* Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу підвищують. Через 2 тиж лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім — до 5 мг ще через 2 тиж лікування.

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

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату Раміприл-Тева становить 2,5 мг 1 раз на добу.

*Титрування дози та підтримувальна доза.* Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу підвищують. Через 1–2 тиж лікування добову дозу препарату Раміприл-Тева рекомендується подвоїти до 5 мг, а потім до 10 мг ще через 2–3 тиж лікування. Цільова добова доза становить 10 мг.

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

*Початкова доза.* Рекомендована початкова доза препарату Раміприл-Тева становить 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

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

*Серцева недостатність з клінічними проявами*

*Початкова доза.* Для пацієнтів, стан яких стабілізувався після лікування діуретиками, рекомендована початкова доза становить 1,25 мг/добу (застосовувати у відповідному дозуванні).

*Титрування дози та підтримувальна доза.* Дозу препарату Раміприл-Тева титрують шляхом її подвоєння через кожні 1–2 тиж до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Дозу бажано розподілити на 2 прийоми.

*Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда за наявності серцевої недостатності*

*Початкова доза.* Через 48 год 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 (у відповідному дозуванні) 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.

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

Коли це можливо, підтримувальну 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 з тяжкою (IV функціонального класу за класифікацією NYHA) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда дотепер недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів цим препаратом, рекомендується розпочинати терапію з дози 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 1 раз на добу і будь-яке її підвищення проводити з надзвичайною обережністю (також див. наведену вище інформацію щодо дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

#### *Особливі категорії пацієнтів*

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

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, необхідності в корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30–60 мл/хв, необхідності в корекції початкової дози (2,5 мг/добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10–30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг/добу (застосовувати у відповідному дозуванні), а максимальна добова доза – 5 мг;
- пацієнти з АГ, які перебувають на гемодіалізі: при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою; початкова доза становить 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні), а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки* (див. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ). Лікування препаратом Раміприл-Тева пацієнтів з порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках має становити 2,5 мг.

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

**ПРОТИПОКАЗАННЯ**

гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ.

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

Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії за наявності єдиної функціонуючої нирки.

Вагітні та жінки, які планують завагітніти, — див. *Застосування у період вагітності або годування грудьми*.

Артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани.

Одночасне застосування препарату Раміприл-Тева з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. *Фармакодинаміка і ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ*).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. *ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ*).

#### ПОБІЧНА ДІЯ

профіль безпеки препарату Раміприл-Тева 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  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ); невідомо (не може бути розрахована за наявними даними).

У кожній групі побічні явища представлені в порядку зменшення ступеня їх серйозності.

<b>Розлади класами систем органів</b>	<b>за Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Рідко</b>	<b>Дуже рідко</b>
З боку серця		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда;		

		тахікардія; аритмія; відчуття серцебиття; периферичні набряки	
З боку крові та лімфатичної системи		Еозинофілія	Зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, агеvзія, дисгевзія	Тремор, порушення рівноваги
З боку органа зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору	Кон'юнктивіт
З боку органа слуху та лабіринту			Порушення слуху, шум/дзвін у вухах
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка	Бронхоспазм, у тому числі загострення БА; закладеність носа	
З боку ШКТ	Запальні явища у ШКТ, розлади травлення,	Панкреатит поодиноких випадках	(у Глосит

	дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання	у повідомлялося про летальні наслідки виключно при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкої кишки, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті		
З боку нирок і сечовивідних шляхів		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонові протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові		
З боку шкіри та підшкірних тканин	Висипання, зокрема макуло-папульозні	Ангіоневро-тичний набряк; у виняткових випадках обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневро-тичного набряку, яка може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз	Ексфолювативний дерматит, кропив'янка, — оніхолісис	Реакція фоточутл

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	М'язові спазми, міалгія	Артралгія		
Ендокринні розлади				
Метаболічні та аліментарні розлади	Підвищення рівня калію у крові	Анорексія, зниження апетиту		
Судинні розлади	Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження АТ, синкопе	Відчуття припливів	Стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт	
Порушення загального стану	Біль у грудях, втомлюваність	Пірексія	Астенія	
З боку імунної системи				
Гепатобіліарні розлади		Підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубину	Холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин	
З боку репродуктивної		Транзиторна еректильна		



системи та молочних залоз	імпотенція, зниження лібідо	
З боку психіки	Зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість	Стан сплутаної свідомості

*Діти.* Безпека застосування раміприлу вивчалася у 325 дітей та підлітків віком 2–16 років у процесі 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 — у дітей та нечасто — у дорослих пацієнтів.

Кон'юнктивіт: часто — у дітей, рідко — у дорослих пацієнтів.

Тремор і кропив'янка: нечасто — у дітей, рідко — у дорослих пацієнтів.

Загальний профіль безпеки застосування раміприлу у дітей і дорослих значуще не відрізняється.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції в період після реєстрації препарату є важливим заходом. Вони дозволяють продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу.

Медичні працівники повинні повідомляти про випадки будь-яких побічних реакцій за допомогою системи фармаконагляду України.

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

### *особливі групи пацієнтів*

*Вагітність.* Інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину II у період вагітності застосовують лише тоді, коли їх застосування є абсолютно необхідним. Пацієток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого в 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. ПРОТИПОКАЗАННЯ та *Застосування у період вагітності або годування грудьми*).

*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 розвиток гострої ниркової недостатності). У зв'язку із цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. *Фармакодинаміка і ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ*).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її потрібно застосовувати лише під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня АТ.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

*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 АТ 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, у тому числі постійного контролю АТ, можна очікувати, наприклад у пацієнтів:

- з тяжкою АГ;
- 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 однібічним стенозом ниркової артерії за наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує або може розвинутися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);
- з цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують великі 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 доцільність таких коригуючих заходів слід ретельно зважити щодо ризику виникнення перевантаження об'ємом).

*Транзиторна або персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.* Пацієнтам, у яких існує ризик виникнення серцевої або

церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії, на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

*Пацієнти літнього віку* — див. ЗАСТОСУВАННЯ.

*Хірургічне втручання.* Якщо це можливо, то лікування раміприлом слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

*Контроль функції нирок.* Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час проведення лікування та коригувати дозу, зокрема в перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен за пацієнтами з порушеннями функції нирок (див. ЗАСТОСУВАННЯ). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадження нирки, а також у разі ураження ниркових судин, у тому числі у хворих з гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії.

*Ангіоневротичний набряк.* У пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ). Цей ризик підвищується у пацієнтів, які одночасно отримують селективні імунодепресанти (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин.

У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату Раміприл-Тева слід припинити та негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитися під медичним наглядом протягом щонайменше 12–24 год і може бути виписаний після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ). Пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

*Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.* При застосуванні препарату імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Тому перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Раміприл-Тева.

*Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія.* У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігалось 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. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).

*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. Більш частий контроль бажано проводити за пацієнтами на початку лікування та при порушеннях функції нирок, при супутньому колагенозі (наприклад системний червоний вовчак або склеродермія) або за тими, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ та ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ).

*Етнічні відмінності.* Препарат частіше спричиняє ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Гіпотензивна дія раміприлу, як і інших інгібіторів АПФ, може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно з представниками інших рас. Це може бути зумовлено тим, що у пацієнтів негроїдної раси з АГ частіше спостерігається АГ з низькою активністю реніну.

*Кашель.* При застосуванні препарату 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 раміприлу.

Препарат Раміприл-Тева містить лактози моногідрат, тому пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, вродженою лактазною недостатністю Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування грудьми*

*Вагітність.* Препарат протипоказано застосовувати у вагітних або жінок, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

*Період годування грудьми.* Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час годування грудьми (див. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ) не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують грудьми; слід 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 транспортними засобами або іншими механізмами.* Деякі побічні ефекти (наприклад симптоми зниження АТ, 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 Раміприл-Тева. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

*Діти.* Препарат Раміприл-Тева не рекомендується застосовувати у дітей (віком до 18 років), оскільки даних щодо ефективності та безпеки застосування цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

#### **ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. *Фармакодинаміка*, ПРОТИПОКАЗАННЯ та ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

Протипоказані комбінації. Методи екстракорпоральної терапії, у результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація з використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ЛПНЩ із застосуванням декстрану сульфату — з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. 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 підвищують 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 АТ (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).* Слід очікувати підвищення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ щодо діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть знизити антигіпертензивний ефект препарату Раміприл-Тева. Рекомендується ретельно контролювати АТ.*

*Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни картини крові. Підвищена ймовірність виникнення гематологічних реакцій (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).*

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

*Триметоприм чи комбінація триметоприму та сульфаметоксазолу (ко-тримоксазол). У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ разом з комбінацією триметоприму та сульфаметоксазолу, підвищується ризик гіперкаліємії.*

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

*НПЗП і ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Раміприл-Тева. Також одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та підвищенням рівня калію у крові.*

*Селективні імунодепресанти або інгібітори mTOR (наприклад темсиролімус, еверолімус, сиролімус) 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. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).*

#### **ПЕРЕДОЗУВАННЯ**

симптомами, пов'язаними з передозуванням препарату, 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 підтримувальну терапію. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, у тому числі введення агоністів  $\alpha_1$  адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

#### **УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ**





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