

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ХАРТИЛ®**

**(HARTIL<sup>®</sup>)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* ramipril;

1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, заліза оксид червоний (Е 172) (для таблеток 5 мг), заліза оксид жовтий (Е 172) (для таблеток 5 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 5 мг – світло-рожевого кольору пласкі овальні таблетки без оболонки, з фаскою, з можливими вкрапленнями, з рискою з одного боку та на бокових поверхнях, з маркуванням R3, розміром 8,8 x 4,4 мм.

таблетки по 10 мг – білого або майже білого кольору пласкі овальні таблетки без оболонки, з фаскою, з рискою з одного боку та на бокових поверхнях, з маркуванням R4, розміром 11,0 x 5,5 мм.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ C09A A05.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії.

Раміприлат, активний метаболіт препарату раміприлу, пригнічує ензим дипептидилкарбокси-пептидазу (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей ензим каталізує конверсію ангіотензину I в активну вазоконстрикторну субстанцію ангіотензину II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зменшення формування ангіотензину II та пригнічення розпаду брадикініну призводять до вазодилатації.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат сприяє зменшенню 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.

Антигіпертензивні властивості. Призначення раміприлу спричиняє суттєве зниження периферичного опору артерій. Загалом, немає суттєвих змін ниркового плазматокую і швидкості клубочкової фільтрації. Призначення раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження рівня артеріального тиску у горизонтальному і вертикальному положеннях, без компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після одноразового прийому настає через 1-2 години після перорального застосування препарату. Максимальний ефект після одноразового прийому зазвичай досягається через 3-6 годин після перорального застосування. Антигіпертензивний ефект зберігається протягом 24 годин.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом стає очевидним через 3-4 тижні. Показано, що антигіпертензивний ефект утримується при тривалій терапії протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не призводить до швидкого і надмірного рикошетного підвищення артеріального тиску (феномен рикошету).

Серцева недостатність. У доповнення до звичайної терапії діуретиками і, при необхідності, серцевими глікозидами було показано, що раміприл ефективний у пацієнтів з II-IV функціональними класами NYHA. Препарат чинить сприятливі ефекти на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків, загального периферичного опору судин, підвищення серцевого викиду і покращання 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 9 200 пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували раміприл. У цьому дослідженні брали участь пацієнти з високим ризиком виникнення серцево-судинного захворювання після перенесеного атеротромботичного серцево-судинного захворювання (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювання периферичних судин) або пацієнти з цукровим діабетом, які мали принаймні ще один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності або паління).

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

Таблиця 1. Дослідження HOPE: основні результати

| Показник     | Раміприл | Плацебо | Відносний ризик<br>(95 % довірчий<br>інтервал) | Значення<br>р |
|--------------|----------|---------|------------------------------------------------|---------------|
|              | %        | %       |                                                |               |
| Усі пацієнти | n=4,645  | N=4,652 |                                                |               |

|                                                   |      |      |                  |               |
|---------------------------------------------------|------|------|------------------|---------------|
| Первинна комбінована кінцева точка                | 14   | 17,8 | 0,78 (0,7–0,86)  | <0,001        |
| Інфаркт міокарда                                  | 9,9  | 12,3 | 0,80 (0,7–0,9)   | <0,001        |
| Серцево-судинна смерть                            | 6,1  | 8,1  | 0,74 (0,64–0,87) | <0,001        |
| Інсульт                                           | 3,4  | 4,9  | 0,68 (0,56–0,84) | <0,001        |
| Вторинні кінцеві точки                            |      |      |                  |               |
| Смерть із будь-якої причини                       | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75–0,95) | 0,005         |
| Потреба у реваскуляризації                        | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77–0,94) | 0,002         |
| Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87–1,1)  | не достовірно |
| Госпіталізація з приводу серцевої недостатності   | 3,2  | 3,5  | 0,88 (0,7–1,1)   | 0,25          |
| Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом        | 6,4  | 7,6  | 0,84 (0,72–0,98) | 0,03          |

У ході дослідження MICRO-HOPE, проведення якого було попередньо заплановано в рамках дослідження HOPE, вивчався ефект, що виникав при додаванні раміприлу у дозі 10 мг до існуючої схеми лікування порівняно з плацебо у 3577 пацієнтів віком від 55 років (верхнього вікового обмеження не було) з нормальним або підвищеним артеріальним тиском, більшість із яких хворіла на цукровий діабет 2-го типу (і мала щонайменше один фактор серцево-судинного ризику).

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

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

Результати основного аналізу стану пацієнтів з найбільш тяжкою протеїнурією (підгрупа, яка достроково припинила участь у дослідженні, оскільки була доведена користь від лікування у групі раміприлу) продемонстрували, що середня інтенсивність зниження ШКФ за місць була нижчою при застосуванні раміприлу, ніж при застосуванні плацебо:  $-0,54$  ( $0,66$ ) порівняно з  $-0,88$  ( $1,03$ ) мл/хв/місяць,  $p = 0,038$ . Таким чином, міжгрупова різниця становила  $0,34$  [ $0,03$ – $0,65$ ] мл/хв/місяць та приблизно  $4$  мл/хв/рік;  $23,1$  % пацієнтів групи раміприлу досягли комбінованої вторинної кінцевої точки – подвоєння концентрації креатиніну у плазмі крові та/або термінальна стадія захворювання нирок (необхідність проведення гемодіалізу або трансплантації нирки) – порівняно з  $45,5$  % у групі плацебо ( $p = 0,02$ ).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (дослідження впливу телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом на загальну кінцеву точку) і VA NEPHRON-D (дослідження діабетичної нефропатії у ветеранів)] вивчалася застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів із серцево-судинними чи цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом 2-го типу із

супутніми ознаками ураження органів-мішеней. В 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 смертності, тоді як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або артеріальної гіпотензії у порівнянні з монотерапією. З огляду на подібні фармакодинамічні характеристики цих препаратів, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II.

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

Дослідження ALTITUDE (дослідження впливу аліскірену на стан пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) оцінювали переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. У групі прийому аліскірену у порівнянні із групою прийому плацебо було відмічено більшу частоту випадків смерті з серцево-судинних причин та інсульту, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ, які являли собою особливий інтерес (гіперкаліємії, артеріальної гіпотензії і дисфункції нирок).

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

Педіатрична популяція. В ході рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 244 педіатричних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (у 73 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія) віком 6–16 років учасники отримували низькі, середні або високі дози раміприлу з метою досягнення у них плазмових концентрацій раміприлату, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг; 5 мг та 20 мг з розрахунку за масою тіла. По закінченні періоду 4 тижні було виявлено, що раміприл був неефективним щодо кінцевої точки – зниження систолічного артеріального тиску, однак він знижував діастолічний тиск при застосуванні найвищої дози досліджуваного діапазону. Було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу знижують систолічний і діастолічний артеріальний тиск на статистично значущу величину у дітей з підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такого ефекту не спостерігалось в ході 4-тижневого рандомізованого подвійного-сліпого дослідження з підвищенням дози, де оцінювався ефект відміни лікарського засобу і в якому взяли участь 218 педіатричних пацієнтів віком 6–16 років (у 75 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія). 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 [низькі дози (0,625 мг – 2,5 мг), середні дози (2,5 мг – 10 мг) або високі дози (5 мг – 20 мг)] з розрахунку за масою тіла. В досліджуваній педіатричній популяції раміприл не виявляв лінійного дозозалежного ефекту.

#### *Фармакокінетика.*

Всмоктування. Після перорального прийому раміприл швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту: пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом однієї години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, ступінь абсорбції становить принаймні 56 %, і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального призначення раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Пікові концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2-4 години після прийому препарату.

В умовах застосування звичайних доз (1 раз на добу) рівноважна концентрація препарату у плазмі крові досягається на 4-ту добу застосування препарату.

#### 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. Екскреція метаболітів переважно ниркова. Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за декілька фаз. З огляду на потужне насичувальне зв'язування з АПФ і повільну дисоціацію з ензимом, раміприлат характеризується пролонгованою термінальною фазою елімінації при дуже низьких концентраціях у плазмі крові.

Після прийому повторних доз раміприлу 1 раз на добу ефективний час напіввиведення становить 13-17 годин для доз 5-10 мг і довше для нижчих доз 1,25-2,5 мг. Різниця зумовлена насичувальною здатністю ензиму щодо зв'язування раміприлату.

При прийомі одноразової пероральної дози раміприл і його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Втім, ефект багаторазових доз невідомий.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Ниркова екскреція раміприлату знижена у пацієнтів з порушеною функцією нирок, і нирковий кліренс раміприлату пропорційно пов'язаний з кліренсом креатиніну. Це призводить до підвищення плазматичних концентрацій раміприлату, які знижуються повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з ураженням печінки метаболізм раміприлу до раміприлату сповільнений, що зумовлено зниженою активністю печінкових естераз, а рівні раміприлу у плазмі крові у цих пацієнтів були підвищені. Пікові концентрації раміприлату у цих пацієнтів, втім, не відрізнялися від таких в осіб з нормальною функцією печінки.

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

не відомий.

Педіатрична популяція. Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджувався у 30 педіатричних пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком 2–16 років з масою тіла >10 кг. Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та у значній мірі метаболізувався до раміприлату. Максимальна концентрація раміприлату в плазмі крові досягалася 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 збільшувалися прямо пропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівнянними з експозицією у дорослих при застосуванні дози 5 мг раміприлу. В результаті застосування дози 0,2 мг/кг у дітей досягалися рівні експозиції, які були вищими, ніж при застосуванні максимальної рекомендованої дози 10 мг на добу у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки. При пероральному застосуванні гризунам та собакам з'ясувалося, що раміприл не спричиняє гострих токсичних явищ. Дослідження із тривалим пероральним введенням 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, що є проявом фармакодинамічної активності раміприлу. Щурі, собаки та мавпи переносили добові дози препарату, які становили 2; 2,5 та 8 мг/кг маси тіла на добу відповідно. При цьому небажані ефекти у них не виникали.

Дослідження репродуктивної токсичності, проведені на щурах, кролях та мавпах, не виявили жодних тератогенних властивостей препарату. Негативний вплив на фертильність не спостерігався ані у самців, ані у самиць щурів.

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

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

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів із:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (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  $\geq 3$  г/на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) (див. розділ «Склад»).

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

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

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

Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада РААС шляхом

комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказанні комбінації. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування раміприлом слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану. Лікування сакубітрілом/валсартаном слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози препарату Хартил®.

Методи екстракорпоральної терапії, у результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран 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 Хартил® 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 та його фіксовані комбінації з сульфаметоксазолом, такролімус, циклоспорин).* Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

*Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші речовини, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозін, 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 Хартил®.* Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

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

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

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

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота.* Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Хартил®. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

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

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

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

*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. розділ «Особливості застосування»).

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

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

## **Особливості застосування.**

### Особливі категорії пацієнтів.

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

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

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 з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів

ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

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

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

#### Пацієнти, у яких існує особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

*Пацієнти зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У пацієнтів зі значним підвищенням РААС існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик слід призначати вперше або вперше підвищувати дозу.*

Суттєвого підвищення активності РААС, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- з декомпensoваною 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 розвинутиися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

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

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Хартил® може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) 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 разі 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 добу 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»).

Ризик ангіоневротичного набряку підвищується у пацієнтів, які одночасно отримують такі лікарські засоби, які можуть спричинити ангіоневротичний набряк, такі як інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад темсіролімус, еверолімус, сіролімус) або вілдагліптин або інгібітори неприлізину (НЕП) (такі як рацекадотрил).

Комбінація раміприлу з *сакубітрілом/валсартаном* протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату Хартил® 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 Хартил®, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації. При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Хартил®.

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи препарат Хартил®, 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 з такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контроль електролітної рівноваги. Гіпонатріємія. У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону подальшим 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 та анемії спостерігалися рідко. Також повідомляли про пригнічення функції кісткового мозку.

З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити на початку лікування та за пацієнтами з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад системним червоним вовчаком або склеродермією) або тими, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

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

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

Лактоза. При непереносимості лактози слід враховувати, що кожна таблетка 5 мг містить 96,47 мг, а кожна таблетка 10 мг містить 193,2 мг лактози моногідрату.

Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Натрій. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично «без натрію».

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

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

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

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

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

Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході з терапії іншими препаратами на лікування препаратом Хартил®. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат для перорального застосування.

Препарат Хартил® 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 Хартил® слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати. Для забезпечення належного введення таблетки можна розділити на рівні дози вздовж ділильної риски.

#### Додаткова інформація

Оскільки за допомогою таблеток Хартил® отримати дозу 1,25 мг раміприлу неможливо, для цієї мети слід використовувати інший лікарський засіб, що містить раміприл.

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

Баžано припинити застосування діуретика за 2-3 дні до початку лікування препаратом Хартил®, 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 раміприлу (у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування раміприлу 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. Хартил® можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і

«Фармакодинаміка»).

Початкова доза. Лікування препаратом Хартил® слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг на добу (поділивши таблетку 5 мг).

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг раміприлу (у відповідному дозуванні), 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 Хартил® становить 10 мг на добу. Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу.

#### Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Хартил® становить 2,5 мг (поділивши таблетку 5 мг) 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату дозу слід поступово збільшувати. Рекомендується подвоїти дозу через 1–2 тижні лікування, а потім – ще через 2–3 тижні – збільшити її до цільової підтримуючої дози 10 мг 1 раз на добу.

(Також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

#### Лікування захворювання нирок.

##### У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза становить 1,25 мг раміприлу (у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг (поділивши таблетку 5 мг), а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

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

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Хартил® становить 2,5 мг (поділивши таблетку 5 мг) 1 раз на добу.

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 1–2 тижні лікування добову дозу препарату Хартил® 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  $\geq 3$  г/на добу.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза становить 1,25 мг раміприлу (у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг (поділивши таблетку 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 раміприлу (у відповідному дозуванні) на добу.

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

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

Початкова доза. Через 48 годин після виникнення інфаркту міокарда пацієнтам, стан яких є клінічно та гемодинамічно стабільним, слід призначити початкову дозу 2,5 мг (поділивши таблетку 5 мг) 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг (поділивши таблетку 5 мг) переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг раміприлу (у відповідному дозуванні) 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг (поділивши таблетку 5 мг) та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг (поділивши таблетку 5 мг) 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

(Також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

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

Коли це можливо, підтримуючу добову дозу слід розподілити на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг (поділивши таблетку 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 раміприлу (у відповідному дозуванні) 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Особливі категорії пацієнтів.

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

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  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 раміприлу (у відповідному дозуванні)/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 раміприлу (у відповідному дозуванні) на добу, 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 Хартил® пацієнтів з порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках повинна становити 2,5 мг.

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

**Діти.** Препарат Хартил® не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки даних щодо безпеки та ефективності застосування цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

Наявні в даний час дані щодо раміприлу описані в розділах «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції».

### ***Передозування.***

Симптоми передозування інгібіторами АПФ можуть включати надмірну периферичну вазодилатацію (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, електролітні порушення, ниркову недостатність. Стан пацієнта слід ретельно контролювати. Призначати симптоматичне та підтримуюче лікування. Запропоновані заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, призначення сорбентів) і засоби для відновлення гемодинамічної стабільності, включаючи призначення альфа-1-адренергічних агоністів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із загального кровообігу шляхом гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки препарату Хартил® 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  $\geq 1/10000$  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 проявів.

| Клас системи органів                                | Побічні реакції за частотою    |                                                                                          |                                                                                                                                                                        |            |                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Часто                          | Нечасто                                                                                  | Рідко                                                                                                                                                                  | Дуже рідко | Невідомо                                                                                                                                     |
| З боку системи кровотворення та лімфатичної системи |                                | Еозинофілія                                                                              | Зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів |            | Недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія                                                                             |
| З боку імунної системи                              |                                |                                                                                          |                                                                                                                                                                        |            | Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл                                                             |
| З боку ендокринної системи                          |                                |                                                                                          |                                                                                                                                                                        |            | Синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)                                                                                 |
| Метаболічні та аліментарні розлади                  | Підвищення рівня калію у крові | Анорексія, зниження апетиту                                                              |                                                                                                                                                                        |            | Зниження рівня натрію у крові                                                                                                                |
| Психічні розлади                                    |                                | Зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість | Стан сплутаної свідомості                                                                                                                                              |            | Порушення уваги                                                                                                                              |
| З боку нервової системи                             | Головний біль, запаморочення   | Вертиго, парестезія, агеvзія, 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, дзвін у вухах                        |  |                                                                                                                             |
| З боку серцевої системи                            |                                                                                                                         | Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки                                                                                                                                     |                                                       |  |                                                                                                                             |
| З боку судинної системи                            | Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе                                              | Відчуття припливів                                                                                                                                                                                                                                                        | Стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт                 |  | Феномен Рейно                                                                                                               |
| Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади | 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, діарея, нудота, блювання | Панкреатит (у поодиноких випадках повідомляли 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 | Глосит                                                |  | Афтозний стоматит                                                                                                           |
| З боку гепатобіліарної системи                     |                                                                                                                         | Підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубину                                                                                                                                                                                                      | Холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин |  | Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком) |

|                                                       |                                      |                                                                                                                                                                                                           |                                                |                        |                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку шкіри та її похідних                           | Висипання, зокрема макуло-папульозні | Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз                  | Ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз | Реакція фоточутливості | Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція |
| З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини | М'язові спазми, міалгія              | Артралгія                                                                                                                                                                                                 |                                                |                        |                                                                                                                                                                                                                  |
| З боку нирок і сечовидільної системи                  |                                      | 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 репродуктивної системи та молочних залоз       |                                      | Транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо                                                                                                                                                        |                                                |                        | Гінекомастія                                                                                                                                                                                                     |
| Загальний стан                                        | Біль у грудях, втомлюваність         | Пірексія                                                                                                                                                                                                  | Астенія                                        |                        |                                                                                                                                                                                                                  |

*Педіатрична популяція.* Безпека застосування раміприлу вивчалася за участю 325 дітей та підлітків віком 2–16 років в ході 2 клінічних досліджень. Згідно з результатами, характер та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей були подібними до тих, які спостерігаються у дорослих, але частота виникнення деяких реакцій у дітей була вищою, ніж у дорослих, а саме:

Тахікардія, закладеність носа та риніт: часто (тобто від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) в педіатричній популяції та нечасто (тобто від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) у дорослих пацієнтів.

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

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

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Медичним працівникам необхідно повідомляти про випадки будь-яких побічних реакцій за допомогою системи фармаконагляду України.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 7 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

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

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.