ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СУМІЛАР (SUMILAR)

Склад:

діюча речовина: амлодипіну бесилат, раміприл;

1 тверда капсула містить:

5 мг/5 мг: 6,934 мг амлодипіну бесилату еквівалентно 5 мг амлодипіну вільної основи та

5 мг раміприлу або

10 мг/10 мг: 13,868 мг амлодипіну бесилату еквівалентно 10 мг амлодипіну вільної основи та

10 мг раміприлу або

10 мг/5 мг: 13,868 мг амлодипіну бесилату еквівалентно 10 мг амлодипіну вільної основи та

5 мг раміприлу або

5 мг/10 мг: 6,934 мг амлодипіну бесилату еквівалентно 5 мг амлодипіну вільної основи та

10 мг раміприлу;

допоміжні речовини:

вміст капсули: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат безводний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований низької вологості, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію стеарилфумарат;

оболонка капсули 10 мг/5 мг; 5 мг/5 мг; 5 мг/10 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, заліза оксид червоний (Е 172);

оболонка капсули 10 мг/10 мг: оксид заліза жовтий (Е 172), оксид заліза червоний (Е 172), оксид заліза чорний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

Капсули тверді 5 мг/5 мг: тверді желатинові капсули розміром №1, ковпачок непрозорого рожевого кольору, корпус непрозорого білого кольору, вміст капсул – білий або майже білий порошок.

Капсули тверді 10 мг/10 мг: тверді желатинові капсули розміром №1, ковпачок непрозорого коричневого кольору, корпус непрозорого білого кольору, вміст капсул – білий або майже білий порошок.

Капсули тверді 10 мг/5 мг: тверді желатинові капсули розміром №1, ковпачок непрозорого червоно-коричневого кольору, корпус непрозорого білого кольору, вміст капсул – білий або майже білий порошок.

Капсули тверді 5 мг/10 мг: тверді желатинові капсули розміром №1, ковпачок непрозорого темно-рожевого кольору, корпус непрозорого білого кольору, вміст капсул – білий або майже білий порошок.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипін. Код АТХ С09В В07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії раміприлу

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, пригнічує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворюючий фермент, кініназа II), який каталізує перетворення ангіотензину I тканинами в активний вазоконстриктор ангіотензин II, а також розпад активного вазодилататора брадикініну. Зменшення кількості ангіотензину II і пригнічення розпаду брадикініну спричинює розширення судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює викид альдостерону, раміприлат призводить до зменшення викиду альдостерону. В середньому реакція на монотерапію інгібіторами АПФ була меншою у пацієнтів негроїдної раси (афро-карибського регіону) з гіпертонією (як правило, у категорій з низьким рівнем реніну і гіпертонією), ніж інших рас.

Фармакодинамічний вплив

Застосування раміприлу спричиняє виражене зниження периферичного артеріального опору. Звичайно не спостерігається істотних змін швидкості ниркового плазмотоку і клубочкової фільтрації. В осіб з артеріальною гіпертензією раміприл знижує артеріальний тиск як у положенні лежачи, так і у положенні стоячи, не збільшуючи серцевий ритм.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект починається через 1-2 години після застосування препарату, досягає максимуму через 3-6 годин та триває протягом 24 годин.

Максимальне зниження артеріального тиску зазвичай реєструється після 3-4 тижнів постійного лікування. Було встановлено, що антигіпертензивний ефект підтримується в рамках довгострокової терапії тривалістю 2 роки.

Різка відміна раміприлу не призводить до швидкого і надмірного реактивного підвищення артеріального тиску.

Механізм дії амлодипіну

Амлодипін інгібує трансмембранний приплив іонів кальцію до гладкої мускулатури серця і судин (повільний блокатор каналу або антагоніст іонів кальцію).

Механізм антигіпертензивної дії препарату обумовлений розслаблюючим ефектом на гладкі м'язи судин.

Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії не встановлено, але відомо, що засіб зменшує ішемію міокарда двома шляхами:

1. Амлодипін розширює периферичні артеріоли і в результаті роботи серця знижує загальний периферичний опір. Оскільки частота серцевих скорочень практично не змінюється, то зменшення навантаження на серце спричиняє зниження потреби міокарда у кисні.

2. Шляхом розширення головних коронарних артерій та коронарних артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда він покращує надходження кисню. Завдяки цьому механізму він збільшує доставку кисню до міокарда навіть у разі спазму коронарних артерій (стенокардії Принцметала або варіантної стенокардії).

Фармакологічні властивості

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозування один раз на добу забезпечує клінічно значиме зниження артеріального тиску впродовж усього 24-годинного інтервалу як у положенні лежачи на спині, так і в положенні стоячи. Через повільний початок дії гостра артеріальна гіпотензія не є особливістю застосування препарату.

У пацієнтів зі стенокардією дозування один раз на добу збільшує загальний час фізичного навантаження, час до виникнення стенокардії і час до значного зниження сегмента ST, а також зменшує як частоту нападів стенокардії, так і необхідність застосування гліцерину тринітрату.

Препарат не пов'язаний з якими-небудь несприятливими метаболічними ефектами: він не мав ніякого впливу на рівень ліпідів у плазмі, рівень цукру в крові і рівень сечової кислоти у сироватці крові. Препарат прийнятний для застосування пацієнтам з астмою.

Фармакокінетика

Раміприл

Абсорбція

Раміприл швидко абсорбується після перорального застосування: максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 год. На підставі даних про виведення з сечею, ступінь поглинання становить не менше 56 %; вживання їжі не впливає на всмоктування амлодипіну. Біодоступність активного метаболіту, раміприлату, після перорального введення 2,5 мг і 5 мг раміприлу становить 45 %.

В плазмі максимальна концентрація раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягається через 2–4 години після прийому раміприлу. Рівноважна концентрація раміприлату в плазмі крові після застосування звичайних доз раміприлу один раз на добу досягається приблизно на 4-й день лікування.

Розподіл

Зв’язування раміприлу з білками сироватки крові становить приблизно 73 %, а раміприлату - приблизно 56 %.

Метаболізм

Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату і до ефіру дикетопіперазину, кислоти дикетопіперазину, глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

Виведення

Метаболіти виводяться переважно нирками.

Концентрації раміприлату в плазмі знижується у декілька фаз. Завдяки сильному зв’язуванню з АПФ і повільному від’єднанню від ферменту раміприлат характеризується продовженою термінальною фазою виведення при дуже низьких концентраціях в плазмі.

Після прийому раміприлу один раз на добу ефективний період напіввиведення раміприлату становив 13–17 год для доз 5–10 мг і був довшим для доз 1,25–2,5 мг. Ця різниця пов’язана зі здатністю ферменту зв’язувати раміприлат у насичуваний спосіб.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Ниркова екскреція раміприлату знижується у пацієнтів з порушеною функцією нирок, а виведення раміприлату нирками пропорційне кліренсу креатиніну. Це призводить до підвищення концентрації раміприлату в плазмі, яка знижується повільніше, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з порушеннями функції печінки метаболізм раміприлу до раміприлату сповільнювався через зменшену активність печінкових естераз. Рівні раміприлу в плазмі крові у цих пацієнтів були збільшені. Максимальна концентрація раміприлату у цих пацієнтів, однак, не відрізняється від такої у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Амлодипін

Абсорбція

Після застосування всередину амлодипін добре абсорбується. Максимальні рівні в крові досягаються через 6–12 годин після прийому дози. Його біодоступність не залежить від прийому їжі. Абсолютна біодоступність становить 64–80 %.

Розподіл

Об’єм розподілу препарату становить приблизно 20 л/кг. Рівноважна концентрація в плазмі крові (5–15 нг/мл) досягається через 7–8 днів послідовного застосування один раз на добу. Дослідження *in vitro* показали, що 93–98 % амлодипіну в кровообігу зв’язані з білками плазми.

Метаболізм і виведення

Амлодипін активно метаболізується (приблизно 90 %) у печінці до неактивних похідних піридину. 10 % початкової сполуки і 60 % неактивних метаболітів виводиться із сечею, 20–25 %

– з калом.

Зниження концентрації в плазмі здійснюється двофазно. Термінальний період напіввиведення з плазми становить близько 35–50 годин, що узгоджується з дозуванням один раз на добу.

Загальний кліренс становить 7 мл/хв/кг (для пацієнтів з масою тіла 60 кг – 25 л/год). У пацієнтів літнього віку цей показник становить 19 л/год.

Застосування пацієнтам літнього віку

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну в плазмі подібний у пацієнтів літнього і молодшого віку. Кліренс амлодипіну зазвичай є дещо зниженим, що у пацієнтів літнього віку призводить до збільшення площі під кривою «концентрація/час» (AUC) та періоду напіввиведення препарату. Збільшення AUC і період напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідали очікуваним для цієї вікової групи пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незміненому вигляді із сечею. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушення функції нирок. Пацієнтам із порушенням функції нирок можна застосовувати звичайні дози амлодипіну. Амлодипін не піддається діалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Період напіввиведення амлодипіну є довшим у пацієнтів з порушеннями функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток.

Протипоказання.

- Одночасне застосування препаратів, що містять аліскірен, у разі наявності у пацієнта цукрового діабету або помірної чи тяжкої ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2).

- Ангіоневротичний набряк у анамнезі (спадковий, ідіопатичний або раніше перенесений ангіоневротичний набряк при прийомі АПФ-інгібіторів або антагоністів рецепторів ангіотензину II).

- Екстракорпоральне лікування, яке призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями.

- Значний білатеральний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій єдиної

функціонуючої нирки.

- Вагітність або планування вагітності.

- Гіпотензивний або гемодинамічно нестабільний стани.

- Тяжка гіпотензія.

- Шок (включаючи кардіогенний шок).

- Обструкція шляхів відтоку з лівого шлуночка (наприклад аортальний стеноз тяжкого ступеня).

- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

- Дитячий вік.

- Підвищена чутливість до амлодипіну, похідних дигідропіридину, раміприлу або будь-яких інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), або будь-яких допоміжних речовин препарату.

- Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Не можна застосовувати амлодипін/раміприл раніше ніж за 36 годин після застосування сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Щодо раміприлу

Подвійне блокування ренін-ангіотензинової системи (РАС) ІАПФ (інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту), БРА (блокаторами рецепторів ангіотензину) або аліскіреном.

Протипоказано одночасне застосування ІАПФ, включаючи раміприл, або БРА з аліскіреном пацієнтам з тяжкою або помірною нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Протипоказані комбінації

Застосування Сумілару у комбінації з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або помірною чи серйозною нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) і не рекомендоване іншим пацієнтам.

Методи екстракорпоральної терапії, що призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із застосуванням деяких високопроточних мембран (наприклад поліакрилонітрильних мембран) і аферез ЛПНЩ з сульфатом декстрану, протипоказані, оскільки існує підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій. У таких випадках необхідно вирішити питання щодо використання іншого типу мембран для діалізу або застосування іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з *сакубітрилом/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 сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу.

Лікарські засоби, що підвищують ризик виникнення ангіоневротичного набряку

Клінічні дослідження вказують на те, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II або аліскіреном пов'язана зі збільшенням частоти артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії, а також із погіршенням печінкової функції (включаючи гостру печінкову недостатність) у порівнянні з монотерапією. Рекомендується контролювати артеріальний тиск, функцію нирок та електролітів у пацієнтів, які приймають раміприл та інші засоби, що впливають на РАС.

Застереження при застосуванні

Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі, що містять калій

Хоча концентрація калію у сироватці крові зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які отримували раміприл, може спостерігатися гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Не рекомендується одночасне застосовування раміприлу разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм, як і амілорид, діє як калійзберігаючий сечогінний засіб. Підвищений ризик гіперкаліємії спостерігався у пацієнтів, які одночасно приймали інгібітори АПФ та триметоприм або його фіксовану комбінацію з ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол). Якщо одночасного прийому не уникнути, препарати слід призначати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію в сироватці крові.

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші препарати, застосування яких пов'язане зі зростанням рівня калію в плазмі крові (зокрема антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин, спіронолактон, тріамтерен). Можлива гіперкаліємія при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ, тому необхідний ретельний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Антигіпертензивні засоби (наприклад діуретики) та інші речовини, що можуть знижувати кров'яний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, етанол у великих кількостях, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Слід очікувати підвищення ризику артеріальної гіпотензії (інформацію щодо діуретиків див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), що можуть зменшувати антигіпертензивну дію раміприлу. Рекомендовано контролювати показники артеріального тиску.

Алопуринол, імуносупресори, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть змінити кількість клітин крові. Підвищена імовірність гематологічних реакцій.

Солі літію. Під впливом інгібіторів АПФ може зменшитися екскреція літію, що може призвести до зростання концентрації літію та збільшення токсичності. Необхідний моніторинг рівня літію.

Протидіабетичні засоби, зокрема інсулін. Можливі гіпоглікемічні реакції. Рекомендовано контролювати рівень глюкози в крові.

Нестероїдні протизапальні препарати та ацетилсаліцилова кислота. Слід очікувати зменшення антигіпертензивного ефекту раміприлу. Окрім цього, одночасне застосування інгібіторів АПФ та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може призвести до зростання ризику погіршення функції нирок та каліємії.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пацієнтів, які одночасно приймають ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), може бути підвищений ризик розвитку гіперкаліємії.

Збільшення частоти гіперкаліємії спостерігалось у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ та триметоприм.

Лікарські засоби, що підвищують ризик виникнення ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування раміприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не слід починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу. Якщо лікування сакубітрилом/валсартаном припинено, терапія раміприлом не повинна починатися раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану.

Одночасне застосування інгібіторів NEP (наприклад рацекадотрилу), інгібіторів mTOR (таких як сиролімус, еверолімус, темсиролімус), вілдагліптину та інгібіторів АПФ може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Такі лікарські засоби слід призначати з обережністю після початку терапії.

Щодо амлодипіну

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін

Інгібітори CYP3A4. Одночасне застосування амлодипіну з потужними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові препарати, макролідні антибіотики, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призводити до значного підвищення експозиції амлодипіну. Клінічна інтерпретація цих фармакокінетичних варіацій може бути більш вираженою у літніх пацієнтів. У пацієнтів, які отримують кларитроміцин у комбінації з амлодипіном, існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії.

Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів, коли амлодипін вводять одночасно з кларитроміцином.

Тому може бути потрібний клінічний моніторинг і коригування дози.

Індуктори CYP3A4. Одночасне застосування відомих індукторів CYP3A4 може знижувати плазмову концентрацію амлодипіну. У зв’язку з цим протягом та після комбінованої терапії, особливо з сильними індукторами CYP3A4 (зокрема рифампіцином, звіробоєм), необхідно контролювати кров’яний тиск та за необхідності скоригувати дозу.

Призначати амлодипін з індукторами CYP3A4 слід із обережністю.

Грейпфрут або грейпфрутовий сік. Приймати амлодипін разом із грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки біодоступність у деяких пацієнтів може підвищуватись, що призводить до посилення ефектів зниження кров'яного тиску.

Дантролен (інфузія). У тварин спостерігається летальна шлуночкова фібриляція і серцево-судинний колапс (іноді з летальним наслідком) у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам з ризиком злоякісної гіпертермії та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

Лікарські засоби з антигіпертензивними властивостями. Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів.

Аторвастатин, дигоксин, варфарин або циклоспорин. Клінічні дослідження взаємодії препарату показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину та циклоспорину.

Симвастатин. Одночасне застосування багатократних доз 10 мг амлодипіну із 80 мг симвастатину призводило до 77 % підвищення експозиції симвастатину порівняно з самим тільки симвастатином. Пацієнтам, які отримують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Такролімус

Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну потрібен регулярний моніторинг рівня такролімусу в крові та у разі необхідності – корекція дозування.

Циклоспорин

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровими добровольцями або іншими групами не проводилося, за винятком застосування пацієнтами із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалося мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та у разі необхідності знизити дозу циклоспорину.

Інгібітори mTOR

Інгібітори mTOR, такі як сиролімус, темсиролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A.

Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A.

При одночасному застосуванні mTOR інгібіторів амлодипін може збільшити вплив останніх.

Особливості застосування.

Раміприл

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Подвійна блокада РААС за допомогою комбінації Сумілару з аліскіреном не рекомендована, оскільки існує підвищений ризик гіпотензії та гіперкаліємії і зміни в нирковій функції. Застосування Сумілару у комбінації з аліскіреном протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Пацієнти з особливим ризиком артеріальної гіпотензії

Пацієнти із гіперактивованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою

Пацієнти із гіперактивованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою мають ризик гострого вираженого падіння кров'яного тиску і погіршення ниркової функції через пригнічення АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик застосовують уперше або при першому підвищенні дози.

Слід очікувати значної активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і встановлювати медичний нагляд, зокрема моніторинг кров'яного тиску, у разі наявності у пацієнта:

- тяжкої гіпертензії;

- декомпенсованої застійної серцевої недостатності;

- гемодинамічно значущого утруднення притоку та відтоку з лівого шлуночка (стенозу аортального або мітрального клапана);

- однобічного стенозу ниркової артерії з другою функціонуючою ниркою;

- цирозу печінки та/або асциту;

- існуючого або потенційного зневоднення та/або вимивання солей (включаючи пацієнтів, що приймають діуретики);

- перенесеної серйозної операції або протягом проведення анестезії речовинами, що спричиняють артеріальну гіпотензію;

- транзиторної або стійкої серцевої недостатності;

- після інфаркту міокарда;

- ризику виникнення кардіальної або церебральної ішемії у випадку гострої гіпотензії;

- літнього віку.

Перед початком лікування рекомендовано скоригувати стани дегідратації, гіповолемії або надмірної втрати солей (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю можливість проведення подібних коригуючих заходів потрібно ретельно зважити стосовно ризику виникнення об'ємного перенавантаження).

Початкова стадія лікування потребує спеціального медичного нагляду.

Операції

Рекомендовано за можливості припинити лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого

ферменту, такими як раміприл, за добу до хірургічного втручання.

Моніторинг ниркової функції

Перед початком, під час лікування та при проведенні корекції дози, особливо у перші тижні лікування, необхідно оцінювати функцію нирок. Особливо ретельний контроль необхідний за пацієнтами з порушенням функції нирок. Існує ризик погіршення ниркової функції, насамперед у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після трансплантації нирки.

Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про виникнення ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, зокрема раміприл.

При виникненні ангіоневротичного набряку раміприл потрібно відмінити.

Одночасне застосування раміприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не слід починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу. Якщо лікування сакубітрилом/валсартаном припинено, терапію раміприлом не слід починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та рацекадотрилу, mTOR інгібіторів (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) та вілдагліптину може збільшити ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього).

Щодо пацієнтів, які вже отримують інгібітор АПФ, необхідна обережність при призначенні рацекадотрилу, mTOR інгібіторів (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) та вілдагліптину.

Якщо розвинувся ангіоневротичний набряк, застосування раміприлу слід негайно відмінити. Слід терміново вжити заходів невідкладної допомоги. Пацієнт повинен знаходитися під наглядом протягом принаймні 12-24 години і може бути виписаний тільки після повного зникнення симптомів.

Повідомлялося про виникнення кишкового ангіоневротичного набряку в пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, зокрема раміприл. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації

Ймовірність і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшуються при застосуванні інгібіторів АПФ. Перед проведенням десенсибілізації потрібно розглянути питання щодо тимчасового припинення лікування раміприлом.

Моніторинг електролітів: гіперкаліємія

У деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, зокрема раміприл, спостерігається гіперкаліємія. Інгібітори АПФ можуть спричиняти гіперкаліємію через пригнічення вивільнення альдостерону.

До групи ризику гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю, пацієнти літнього

віку (> 70 років), пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом або ті, хто застосовує солі калію, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що підвищують рівень калію в плазмі крові (наприклад гепарин, триметоприм, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або антагоністи рецепторів ангіотензину) , або ті, у кого спостерігаються такі стани, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо одночасне застосування вищезгаданих засобів є необхідним, рекомендується проводити регулярний моніторинг рівня калію в сироватці крові. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та антагоністи рецепторів ангіотензину, а також контролювати рівень калію в крові та функцію нирок.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з *сакубітрилом/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 сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу.

Моніторинг електролітів: гіпонатріємія

У деяких пацієнтів, які застосовували раміприл, спостерігався синдром порушення секреції антидіуретичного гормону з наступним розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати рівень натрію в сироватці крові в осіб літнього віку та в інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Про випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії повідомлялося рідко, також повідомлялося про пригнічення кісткового мозку. Рекомендовано контролювати кількість лейкоцитів з метою виявлення можливої лейкопенії. Більш часто проводити моніторинг рекомендовано на початку лікування або у разі порушення функції нирок, наявності супутніх колагенових захворювань (наприклад червоного вовчака або склеродермії) або одночасного застосування інших лікарських засобів, що можуть спричинити зміни в картині крові.

Расові відмінності

Інгібітори АПФ з більш високою частотою спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, раміприл може бути менш ефективним для зменшення артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас, можливо, завдяки більш поширеному серед таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією стану, що характеризується низьким рівнем реніну.

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про виникнення кашлю. У типових випадках він був охарактеризований як непродуктивний, стійкий і такий, що зникає після припинення лікування. Під час диференційної діагностики кашлю необхідно брати до уваги, що кашель може бути спричинений лікуванням інгібіторами АПФ.

Амлодипін

Безпеку та ефективність застосування амлодипіну при гіпертензивному кризі не встановлено.

Пацієнти з серцевою недостатністю.

Пацієнтів із серцевою недостатністю слід лікувати обережно. У довгостроковому, з контролем плацебо, дослідженні у пацієнтів із серйозною серцевою недостатністю (клас III і IV згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) повідомлялось про більш високу частоту набряку легень у групі амлодипіну, ніж у групі плацебо. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвого каналу, зокрема амлодипін, слід призначати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних явищ і смертності у майбутньому.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжується, а значення AUC вищі, проте

рекомендацій щодо корекції дози не надається.

Прийом амлодипіну слід проводити з обережністю при дозах від нижньої межі діапазону дозування як на початку лікування, так і при збільшенні дози.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки може бути потрібне повільне збільшення дози та ретельний контроль.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Пацієнтам літнього віку дозу слід підвищувати обережно.

Застосування при нирковій недостатності.

Амлодипін можна застосовувати таким пацієнтам у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не пов’язані зі ступенем ниркової недостатності. Амлодипін не піддається діалізу.

Калій у сироватці крові

Інгібітори АПФ можуть спричиняти гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект, як правило, незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають добавки калію (включаючи замінники солі), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, гіперкаліємія може розвинутися. Калійзберігаючі діуретики та адреноблокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, а рівень калію та функції нирок у сироватці крові таких пацієнтів слід контролювати.

Спеціальні попередження щодо допоміжних речовин

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто, по суті, не містить натрію.

–

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Раміприл.

Раміприл протипоказаний під час вагітності. Інгібітори АПФ можуть спричинити захворюваність та смерть плода або новонародженого при застосуванні вагітними жінками.

Застосування інгібіторів АПФ протягом II та III триместру вагітності пов’язане з фетальними та неонатальними ураженнями, включаючи артеріальну гіпотензію, гіпоплазію черепа у новонароджених, анурію, оборотну або незворотну ниркову недостатність та летальні випадки. Також повідомлялося про олігогідрамніон, імовірно, через порушення функції нирок у плода; олігогідрамніон у цій ситуації пов’язаний з контрактурами кінцівок плода, черепно-лицьовою деформацією та гіпопластичним розвитком легенів. Також повідомлялося про випадки недоношеності, затримки внутрішньоутробного розвитку та відкритої артеріальної протоки, хоча незрозуміло, чи спричинені вони впливом інгібіторів АПФ. Крім того, використання інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності пов'язане з потенційно підвищеним ризиком вроджених вад розвитку.

У разі підтвердження вагітності слід якомога швидше припинити застосування інгібіторів АПФ та забезпечити регулярний моніторинг розвитку плода. Жінкам, які планують вагітність, не слід застосовувати інгібітори АПФ (включаючи раміприл). Жінок дітородного віку слід інформувати про потенційний ризик, а інгібітори АПФ (включаючи раміприл) слід призначати лише після ретельного консультування та врахування індивідуальних ризиків та користі.

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

Годування груддю. У разі необхідності лікування слід припинити годування груддю.

Фертильність. Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїда у деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів. Клінічної інформації щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо.

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

Сумілар може мати незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Деякі небажані ефекти (наприклад симптоми зниження кров’яного тиску, такі як запаморочення, головний біль, втома або нудота) можуть негативно впливати на здатність пацієнта до зосередження уваги та на швидкість реакції, і отже, становити ризик у ситуаціях, коли ця здатність особливо важлива (при керуванні автотранспортними засобами та роботі з іншими механізмами).

Це може відбуватись, зокрема, на початку лікування або при переході з інших препаратів.

Рекомендована обережність, особливо на початку лікування та при зміні дозування.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Рекомендована добова доза становить одну капсулу.

Сумілар слід приймати один раз на день, в один і той же час доби, з їжею або без їжі. Капсули не слід розжовувати або подрібнювати.

Фіксована комбінація не прийнятна для початкової терапії.

При необхідності коригування дози можна змінити дозу Сумілару або розглянути можливість індивідуального титрування компонентів препарату. Капсули слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад питною водою).

Пацієнти, що приймають діуретики

Слід дотримуватись обережності пацієнтам, що приймають діуретики, з огляду на можливість зневоднення та/або вимивання солей. У них слід контролювати ниркову функцію і рівень калію в сироватці крові.

Максимальна добова доза – одна капсула 10 мг/10 мг.

Ниркова недостатність

Для того, щоб встановити оптимальну початкову та підтримуючу дозу для пацієнтів із порушеннями функції нирок, дозу слід коригувати індивідуально, застосовуючи окреме титрування дози раміприлу та амлодипіну (для отримання додаткової інформації див. інструкції для медичного застосування лікарських засобів, що містять окремі діючі речовини).

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок добову дозу раміприлу необхідно визначати залежно від кліренсу креатиніну:

-якщо кліренс креатиніну становить ≥ 60 мл/хв, початкову дозу коригувати не потрібно; максимальна добова доза – 10 мг;

-якщо кліренс креатиніну < 60 мл/хв та у разі наявності у пацієнта, який перебуває на діалізі, гіпертонічної хвороби застосування Сумілару рекомендується лише тоді, коли для пацієнта встановлена оптимальна доза раміприлу становить 5 мг. Максимальна добова доза раміприлу становить 5 мг. Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, лікарський засіб слід вводити через

кілька годин після гемодіалізу.

Корекція дози амлодипіну не потрібна пацієнтам із порушеннями функції нирок. Амлодипін не піддається діалізу, тому його слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Під час терапії Суміларом слід спостерігати за нирковою функцією та рівнями калію в сироватці. У разі погіршення ниркової функції застосування Сумілару слід припинити і замінити окремими компонентами препарату (діючими речовинами), доза яких належним чином відкоригована.

Печінкова недостатність

У даній формі препарат не застосовують пацієнтам з порушенням функції печінки.

Літні пацієнти

Літнім пацієнтам рекомендована найнижча початкова доза, підвищувати дозу слід обережно.

Початкову дозу раміприлу потрібно зменшити, а подальше титрування повинно бути більш поступовим, оскільки виникнення побічних ефектів є більш ймовірним.

Не рекомендується застосовувати Сумілар дуже старим (старше 80 років) та слабким пацієнтам.

Діти.

Сумілар протипоказано застосовувати дітям (віком до 18 років) у зв’язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Щодо раміприлу

Симптоми, пов’язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати надмірне розширення периферичних судин (із вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, електролітний дисбаланс та ниркову недостатність. За пацієнтом потрібно встановити ретельний нагляд. Лікування повинно бути симптоматичним і підтримуючим. Підтримуючі заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, прийом абсорбентів) і заходи з відновлення гемодинамічної стабільності, зокрема застосування агоністів адренорецепторів альфа-1 або ангіотензину II (ангіотензинамід). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, незначною мірою видаляється із загального кровообігу шляхом

гемодіалізу.

Щодо амлодипіну

Досвід навмисного передозування препаратом людини обмежений.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. **Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.**

Побічні реакції.

Щодо раміприлу

Найбільш частими побічними ефектами під час лікування раміприлом є гіперкаліємія, головний біль, запаморочення, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, непритомність, кашель (непродуктивний кашель), бронхіт, синусит, задишка, запалення шлунково-кишкового тракту, нетравлення шлунка, біль у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання, шкірний висип, зокрема макулопапульозний, м’язові судоми, міалгія, біль у грудях, стомленість. Серйозні побічні ефекти включають гіперкаліємію, нейтропенію/агранулоцитоз, панцитопенію, гемолітичну анемію, інфаркт міокарда, ангіоневротичний набряк, васкуліт, бронхоспазм, гострий панкреатит, печінкову недостатність, гостру ниркову недостатність, гепатит, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона і мультиформну еритему.

Щодо амлодипіну

Найбільш частими побічними ефектами під час лікування амлодипіном є сонливість, запаморочення, головний біль, прискорене серцебиття, припливи, біль у животі, нудота, набряки у ділянці щиколоток, набряки і стомленість. Серйозні побічні ефекти включають лейкопенію, тромбоцитопенію, інфаркт міокарда, фібриляцію передсердь, шлуночкову тахікардію, васкуліт, гострий панкреатит, гепатит, ангіоневротичний набряк, мультиформну еритему, ексфоліативний дерматит і синдром Стівенса – Джонсона.

Частота виникнення небажаних реакцій позначалася за допомогою такої умовної шкали:

дуже часті (≥ 1/10); часті (≥ 1/100 та < 1/10); нечасті (≥ 1/1000 та < 1/100); поодинокі (≥ 1/10000 та < 1/1000); рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

Під час лікування окремо раміприлом та амлодипіном повідомлялось про такі небажані реакції:

Клас систем органів	Частота	Раміприл	Амлодипін

З боку крові та лімфатичної системи	Нечасті	Еозинофілія	
	Поодинокі	Зменшення кількості лейкоцитів (зокрема нейтропенія або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, кількості тромбоцитів	
	Рідкісні		Лейкоцитопенія, тромбоцитопенія
	Частота невідома	Недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія	
З боку імунної системи	Рідкісні		Алергічні реакції
	Частота невідома	Анафілактичні або анафілактоїдні реакції, зростання рівня антинуклеарних антитіл	
З боку ендокринної системи	Частота невідома	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)	
З боку обміну речовин та харчування	Часті	Підвищення рівня калію в крові	
	Нечасті	Анорексія, знижений апетит	
	Рідкісні		Гіперглікемія
	Частота невідома	Зниження рівня натрію в крові	
З боку психіки	Нечасті	Пригнічений настрій, тривожність, знервованість, неспокій, порушення сну, зокрема безсоння і сонливість	Безсоння, зміни настрою (зокрема тривожність), депресія
	Поодинокі	Сплутаний стан	Сплутаність свідомості
	Частота невідома	Порушення уваги	
З боку нервової системи	Часті	Головний біль, запаморочення	Безсоння, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування)
	Нечасті	Вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія	Тремор, дисгевзія, непритомність, гіпоестезія, парестезія
	Поодинокі	Тремор, порушення рівноваги	
	Рідкісні		Гіпертонія, периферійна невропатія
	Частота невідома	Церебральна ішемія, зокрема ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака, порушення психомоторних навичок, відчуття печіння, паросмія	Екстрапірамідальні порушення

З боку органів зору	Часті		Зорові порушення, зокрема диплопія
	Нечасті	Зорові порушення, зокрема нечіткий зір	
	Поодинокі	Кон’юнктивіт	
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасті		Дзвін у вухах
	Поодинокі	Погіршення слуху, дзвін у вухах	
З боку серцево-судинної системи	Часті	Артеріальна гіпотензія, знижений ортостатичний кров’яний тиск, синкопе	Пальпітації, припливи
	Нечасті	Ішемія міокарда, зокрема стенокардія або інфаркт міокарда, тахікардія, аритмія, пальпітації, периферійний набряк, припливи	Артеріальна гіпотензія, аритмія, зокрема брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь
	Поодинокі	Стеноз судин, недостатня перфузія, васкуліт	
	Рідкісні		Інфаркт міокарда, васкуліт
	Частота невідома	Феномен Рейно	
З боку дихальної системи	Часті	Непродуктивний кашель із відчуттям лоскоту, бронхіт, синусит, задишка	Задишка
	Нечасті	Бронхоспазм, зокрема загострення астми, закладений ніс	Кашель, риніт
З боку травної системи	Часті	Запалення шлунково-кишкового тракту, розлади травлення, абдомінальний дискомфорт, диспепсія, діарея, нудота, блювання	Абдомінальний біль, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечнику (зокрема діарея та запор)
	Нечасті	Панкреатит (повідомлялось про поодинокі летальні наслідки застосування інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечнику, біль у верхній частині живота, гастрит, запор, сухість у роті	Блювання, сухість у роті
	Поодинокі	Глосит	
	Рідкісні		Панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен
	Частота невідома	Афтозний стоматит	

Гепатобіліарні розлади	Нечасті	Підвищений рівень печінкових ферментів та/або кон’югованого білірубіну	
	Поодинокі	Холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярні ураження	
	Рідкісні		Гепатит*, жовтяниця*, підвищення рівня печінкових ферментів*
	Частота невідома	Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (повідомлялось про поодинокі летальні наслідки)	
З боку шкіри та її похідних	Часті	Висип, зокрема макулопапульозний	
	Нечасті	Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, повідомлялось про поодинокі летальні випадки внаслідок непрохідності дихальних шляхів через ангіоневротичний набряк; свербіж, гіпергідроз	Алопеція, пурпура, знебарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, висип, екзантема, кропив’янка
	Поодинокі	Ексфоліативний дерматит, кропив’янка, оніхолізис	
	Рідкісні	Реакція світлочутливості	Ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість
	Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пухирчатка, загострення псоріазу, псоріазоподібний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція	Токсичний епідермальний некроліз
З боку кістково - м’язової системи	Часті	М’язові спазми, міалгія	Набрякання гомілок, м’язові спазми
	Нечасті	Артралгія	Артралгія, міалгія, біль у попереку

З боку нирок та сечовивідної системи	Нечасті	Ниркова недостатність, зокрема гостра ниркова недостатність, підвищення діурезу, погіршення існуючої протеїнурії, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня креатиніну крові	Порушення сечовипускання, нічне нетримання сечі, підвищена частота сечовипускання
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасті	Тимчасова еректильна імпотенція, зниження лібідо	Імпотенція, гінекомастія
	Частота невідома	Гінекомастія	Набряк
Розлади загального характеру	Часті	Біль у грудях, втома	Втома, астенія
	Нечасті	Лихоманка	Біль у грудях, біль, дискомфорт
	Поодинокі	Астенія	
Дослідження	Нечасті		Збільшення або зменшення маси тіла

* Найчастіше разом із холестазом.

Раміприл

У ході клінічних досліджень з

безпеки раміприлу у дітей віком від 2 до 16 років встановлено, що природа та ступінь тяжкості побічних явищ подібні до таких у дорослих, але побічні явища у дітей виникають частіше:

-тахікардія, закладеність носа та риніт мають частоту виникнення «часті» у педіатричних пацієнтів та «нечасті» у дорослих;

-кон’юнктивіт має частоту виникнення «часті» у педіатричних пацієнтів та «поодинокі» у дорослих;

-тремор та кропив’янка мають частоту виникнення «нечасті» у педіатричних пацієнтів та «поодинокі» у дорослих.

Загальний профіль безпеки раміприлу у педіатричних пацієнтів суттєво не відрізняється від такого у дорослих.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 ºС. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 капсул твердих у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д.д./Lek Pharmaceuticals d.d.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/Verovskova 57, Ljubljana 1526, Slovenia.