

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КАРДИПРИЛ 2,5**

**КАРДИПРИЛ 5**

**КАРДИПРИЛ 10**

**(CARDIPRIL 2,5**

**CARDIPRIL 5**

**CARDIPRIL 10)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* раміприл;

1 капсула містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг;

*допоміжна речовина:* крохмаль прежелатинізований.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*Кардиприл 2,5:* капсули тверді желатинові розміром 2, синього/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

*Кардиприл 5:* капсули тверді желатинові розміром 4, червоно-коричневого/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

*Кардиприл 10:* капсули тверді желатинові розміром 4, синього/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл.

Код АТХ C09A A05.

### ***Фармакологічні властивості.***

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ); кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II – активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор), а також блокує розпад активного вазодилататора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розпаду брадикініну спричиняє розширення кровоносних судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, внаслідок дії раміприлату секреція альдостерону зменшується.

Інгібітори АПФ є ефективними навіть для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких концентрація реніну у плазмі крові є низькою. Середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ у хворих негроїдної раси (зазвичай у популяції з артеріальною гіпертензією та низькою концентрацією реніну) є нижчою, ніж у представників інших рас.

### ***Фармакодинаміка.***

Прийом раміприлу спричиняє помітне зниження опірності периферичних артерій. Загалом нирковий плазмоток і швидкість клубочкової фільтрації істотно не змінюються.

Введення раміприлу хворим на артеріальну гіпертензію призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи і стоячи, без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після перорального застосування одноразової дози проявляється через 1-2 години. Максимальний ефект одноразової дози, як правило, досягається через 3-6 годин та зазвичай триває 24 години.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається через 3-4 тижні. Виявлено, що при довготривалій терапії він зберігається протягом 2 років.

У відповідь на різке припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого і значного підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів з вираженою недіабетичною або діабетичною нефропатією раміприл знижує швидкість прогресії ниркової недостатності та настання термінальної стадії ниркової недостатності, та внаслідок цього – потребу у проведенні діалізу або трансплантації нирки. У пацієнтів з першими проявами недіабетичної або діабетичної нефропатії, раміприл зменшує екскрецію альбуміну.

Проведені дослідження показали, що раміприл з високою статистичною значущістю знижує частоту настання інфаркту міокарда (на 20 %), інсульту (на 32 %) або серцево-судинної летальності (на 26 %). Крім того, раміприл зменшує загальну летальність і виникнення потреби у ревазуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії у загальній популяції і хворих на цукровий діабет. Раміприл також істотно зменшує

частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

#### *Фармакокінетика.*

У печінці відбувається пресистемний метаболізм проліків – раміприлу, в результаті якого утворюється єдиний активний метаболіт раміприлат (шляхом гідролізу, який відбувається в основному у печінці). Крім такої активації з утворенням раміприлату, раміприл глюкуронідується і перетворюється на раміприл дикетопіперазин (ефір). Раміприлат також глюкуронідується і перетворюється на раміприлат дикетопіперазин (кислоту).

У результаті цієї активації/метаболізації проліків приблизно 20 % прийнятого перорально раміприлу є біодоступним. Біодоступність раміприлату після перорального прийому 2,5 і 5 мг раміприлу становить приблизно 45 %, порівняно з його доступністю після внутрішньовенного введення таких самих доз.

Після перорального прийому 10 мг раміприлу, міченого радіоактивною міткою, приблизно 40 % всієї мітки виводиться з калом і приблизно 60 % – із сечею. Після перорального введення 5 мг раміприлу пацієнтам з дренажем жовчних протоків із сечею та жовчю екскретувалася приблизно однакова кількість раміприлу та його метаболітів у перші 24 години.

Приблизно 80-90 % метаболітів у сечі та жовчі припадає на раміприлат або метаболіти раміприлату. Раміприл глюкоронід і раміприл дикетопіперазин становлять приблизно 10-20 % від загальної кількості, а неметаболізований раміприл – приблизно 2 %.

У ході досліджень на тваринах встановлено, що раміприл екскретується у молоко.

Раміприл швидко абсорбується після перорального прийому. Як було встановлено за допомогою вимірювання кількості радіоактивної мітки в сечі, яка відображає лише один зі шляхів елімінації, абсорбція раміприлу становить не менше 56 %. Введення раміприлу разом з їжею не виявляло значного впливу на абсорбцію.

Пікова плазмова концентрація раміприлу досягається через 1 годину після перорального прийому. Період напіввиведення раміприлу становить приблизно 1 годину. Пікова концентрація раміприлату у плазмі крові спостерігається між 2 і 4 годинами після перорального прийому раміприлу.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить приблизно 3 години. Після цього настає перехідна фаза (з напівперіодом приблизно 15 годин), а потім – кінцева фаза, під час якої плазмові концентрації раміприлату є дуже низькими, з напівперіодом приблизно 4-5 днів.

Наявність кінцевої фази зумовлена повільною дисоціацією раміприлату з близького, але насиченого зв'язку з АПФ.

Незважаючи на тривалу кінцеву фазу виведення, після одноразового приймання раміприлу у дозі 2,5 мг і вище стаціонарний стан – коли плазмові концентрації раміприлату залишаються постійними – досягається вже приблизно через 4 дні. Після прийняття багаторазових доз «ефективний» період напіввиведення, залежно від дози, становить 13-17 годин.

Дослідження in-vitro показали, що константа інгібування раміприлату становить 7 ммоль/л, а час напівдисоціації раміприлату з АПФ – 10,7 години, що свідчить про його високу активність.

Зв'язування раміприлу і раміприлату з білками сироватки крові становить близько 73 % і 56 % відповідно.

У здорових осіб віком від 65 до 76 років кінетика раміприлу і раміприлату подібна до кінетики у молодих здорових осіб.

При погіршеній функції нирок виведення раміприлату нирками зменшується, нирковий кліренс раміприлату знижується пропорційно до кліренсу креатиніну. Це спричиняє підвищення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються значно повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

При введенні високих доз (10 мг) при погіршеній функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається пізніше, плазмові концентрації раміприлу зростають і виведення раміприлату сповільнюється.

Так само, як і в здорових осіб та пацієнтів з гіпертензією, після перорального прийому 5 мг раміприлу 1 раз на добу протягом 2 тижнів у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю значної акумуляції раміприлу і раміприлату не спостерігалось.

## **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);
  - цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.
- 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;

- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г на добу.

· 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.**

Препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років).

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) (див. розділ «Склад»); ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний чи раніше перенесений на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II); значний стеноз ниркової артерії (двобічний стеноз або стеноз артерії єдиної нирки); гіпотензивні або гемодинамічно нестабільні стани, системний червоний вовчак, склеродермія (підвищений ризик розвитку нейтропенії або агранулоцитозу); пригнічення кістковомозкового кровотворення; гіперкаліємія, трансплантація нирки, ниркова недостатність, гіпонатріємія (ризик дегідратації, артеріальної гіпотензії, ниркової недостатності), печінкова недостатність, первинний гіперальдостеронізм.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Не слід застосовувати разом із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

Слід уникати застосування раміприлу або інших інгібіторів АПФ у комбінації з методами екстракорпоральної терапії, які можуть спричинити контактування крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки при цьому існує ризик розвитку тяжкої анафілактоїдної реакції, що іноді може призвести до тяжкого анафілактичного шоку. Таким чином, при прийомі раміприлу не можна проводити процедуру діалізу або гемофільтрації із застосуванням поліакрилонітрилових, натрію-2-метилсульфонатних мембран з високою ультрафільтраційною активністю (наприклад, «AN 69») та процедуру аферезу ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності) із застосуванням декстрану сульфату.

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

### *Протипоказані комбінації.*

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

Комбіноване застосування раміприлу з 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.

#### *Не рекомендовані комбінації.*

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин): слід очікувати збільшення концентрації калію у сироватці крові. Протягом одночасного лікування раміприлом з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактоном) або солями калію необхідний ретельний моніторинг сироваткової концентрації калію.

#### *Застосовувати з обережністю.*

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші препарати, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): слід очікувати посилення гіпотензивного ефекту раміприлу. Рекомендовано регулярно контролювати сироваткову концентрацію натрію у пацієнтів, які отримують одночасне лікування діуретиками (див. розділ «Особливості застосування» стосовно діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин).* Можуть послаблювати ефект зниження артеріального тиску. Рекомендовано особливо ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші лікарські засоби, що можуть зумовити зміни у гемограмі, можуть підвищувати імовірність виникнення гематологічних реакцій при одночасному застосуванні з раміприлом.

*Солі літію.* Екскреція літію під дією інгібіторів АПФ може зменшуватися. Таке зменшення може призвести до зростання концентрації літію в сироватці крові та

збільшення токсичності літію. Через це необхідно ретельно контролювати концентрацію літію.

*Протидіабетичні засоби* (наприклад, інсулін і похідні сульфонілсечовини).

Інгібітори АПФ можуть збільшувати ефект інсуліну. В окремих випадках це може призводити до розвитку гіпоглікемічної реакції у пацієнтів, які одночасно застосовують протидіабетичні засоби. На початку лікування рекомендується особливо ретельний моніторинг рівня глюкози в крові.

*Їжа.*

Їжа істотно не змінює абсорбцію раміприлу.

*Взяти до уваги.*

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), наприклад, індометацин та ацетилсаліцилова кислота.* Можливе послаблення ефекту зниження тиску крові під дією раміприлу. Окрім того, одночасне лікування інгібіторами АПФ і НПЗЗ може спричинити зростання ризику погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові.

*Гепарин.* Можливе підвищення концентрації калію в сироватці крові.

*Алкоголь.* Збільшується розширення судин. Раміприл може посилювати дію алкоголю.

*Сіль.* Підвищене споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Кардиприлу.

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

### ***Особливості застосування.***

Раміприл слід застосовувати під постійним наглядом лікаря.

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

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

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

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв) комбіноване застосування раміприлу та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

*У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини або глотки. Невідкладне лікування ангіоневротичного набряку, який становить загрозу для життя, передбачає негайне введення епінефрину (підшкірно або повільно внутрішньовенно), одночасно слід проводити контроль ЕКГ та артеріального тиску. У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом раміприлу слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Рекомендується госпіталізація, спостереження за хворим протягом 12-24 годин мінімум, і виписувати його можна лише після того, як симптоми повністю зникнуть.*

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

*У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника. Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з або без нудоти або блювання); у деяких випадках також виникав ангіоневротичний набряк обличчя. Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення прийому інгібітора АПФ.*

Не існує достатнього відповідного терапевтичного досвіду застосування пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну нижче 20 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла).

*Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензинової системи.*

При лікуванні пацієнтів, у яких активність ренін-ангіотензинової системи підвищена, слід проявляти особливу обережність. Такі хворі мають ризик несподіваного і значного зниження артеріального тиску та погіршення ниркової функції в результаті інгібування АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначають вперше або вперше у вищій дозі. На початку отримання препарату або при збільшенні дози слід проводити ретельний контроль артеріального тиску поки існує можливість його різкого зниження.

Підвищену активність ренін-ангіотензинової системи, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, зокрема:

- у пацієнтів з тяжкою, і особливо злякисною гіпертензією. На початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з серцевою недостатністю, особливо з тяжкою або такою, що лікувалася іншими препаратами, які можуть знижувати артеріальний тиск. У випадку тяжкої серцевої недостатності на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з гемодинамічно значущими труднощами притоку або відтоку крові від лівого шлуночка (наприклад, через стеноз аорти чи стеноз мітрального клапана або гіпертрофічну кардіоміопатію). На початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;



- у пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом ниркової артерії. На початковій фазі лікування потрібен пильний медичний нагляд. Може виникнути необхідність припинити розпочате лікування діуретиками;
- у пацієнтів, які попередньо приймали діуретики. Якщо припинення приймання або зниження дози діуретика неможливі, на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів, у яких існує або може розвинутися нестача рідини або солі (в результаті недостатнього споживання рідини або солі, чи, наприклад, через діарею, блювання або надмірне потовиділення, у випадках, коли компенсація нестачі рідини і солі є недостатньою);
- у пацієнтів, яким виконують обширні хірургічні втручання, або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Загалом рекомендується корекція станів дегідратації, гіповолемії або нестачі солі до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригуючі заходи слід ретельно оцінити з точки зору ризику об'ємного перенавантаження). При клінічно значущих станах лікування можна розпочинати або продовжувати лише тоді, коли одночасно вживаються відповідні заходи щодо попередження надмірного зниження артеріального тиску і погіршення функції нирок.

#### *Пацієнти із хворобами печінки.*

У пацієнтів з погіршеною функцією печінки відповідь на лікування може бути або збільшеною, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки з набряками та/або асцитом активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти особливу обережність.

Пацієнти зі значним зниженням артеріального тиску підпадають під особливий ризик. Пацієнтам, для яких значне зниження артеріального тиску становить особливий ризик (наприклад, пацієнти з гемодинамічно значущим стенозом коронарних артерій або судин, які постачають кров у мозок), на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

#### *Особи літнього віку.*

В осіб літнього віку реакція на інгібітори АПФ може бути більш вираженою. На початку їх лікування рекомендується оцінка ниркової функції.

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

#### *Моніторинг ниркової функції.*

Рекомендується здійснювати моніторинг ниркової функції до і під час проведення

лікування та корегувати дозу, передусім у перші тижні лікування інгібітором АПФ. Особливо ретельний контроль потрібен для пацієнтів із:

- серцевою недостатністю;
- вазоренальним захворюванням, включаючи пацієнтів із гемодинамічно значущим одностороннім стенозом ниркової артерії. В останній групі хворих навіть незначне зростання рівня креатиніну в сироватці крові може свідчити про одностороннє погіршення функції нирок;
- зниженням функції нирок;
- трансплантованою ниркою.

*Моніторинг балансу електролітів.*

Рекомендується здійснювати регулярний контроль концентрації калію в сироватці крові. Частіший контроль рівня калію в сироватці потрібен пацієнтам зі зниженою нирковою функцією.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти із нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти із такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Нейропенія/агранулоцитоз. Випадки нейропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити 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»).

*Гематологічний моніторинг.*

Рекомендується здійснювати моніторинг кількості лейкоцитів з метою вчасного виявлення можливої лейкопенії. Частіший контроль рекомендований на початковій фазі лікування пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, із супутньою колагеновою хворобою (наприклад червоний вовчак чи склеродермія) або тих, хто лікувався іншими препаратами, які можуть зумовити зміни картини крові. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку.

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і у випадку застосування інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із 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 повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

*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 не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

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

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

Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході від терапії іншими препаратами на лікування препаратом. 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 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. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

*Дорослі.*

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

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом слід розпочинати з дози 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату 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. Раміприл можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

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

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні), а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу можна подвоювати кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза раміприлу становить 10 мг на добу. Як правило, препарат слід приймати 1 раз на добу.

(Також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів,

які отримують діуретики.)

### Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза раміприлу становить 2,5 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

#### Для пацієнтів з цукровим діабетом та мікроальбумінурією.

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

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, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

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

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

Початкова доза. Рекомендована початкова доза раміприлу становить 2,5 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 рекомендується подвоїти до 5 мг, а потім до 10 мг ще через 2-3 тижні лікування. Цільова добова доза становить 10 мг.

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

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

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

Титування 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, 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 препарату становить 1,25 мг на добу (застосовувати у відповідному дозуванні).

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

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

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 призначати початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

(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 розподіляти на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (IV 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 (застосовувати 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:

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг на добу (застосовувати у відповідному дозуванні), 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 (застосовувати у відповідному дозуванні), а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через кілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* Лікування раміприлом 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 призначити нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу (застосовувати у відповідному дозуванні).

*Діти.*

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

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Передозування може спричинити надмірне розширення периферичних судин (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення балансу електролітів і ниркову недостатність.

*Лікування.* За станом пацієнта слід ретельно спостерігати та проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі введення агоністів альфа-1-адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

Оскільки раміприл є антигіпертензивним засобом, багато його побічних ефектів є вторинними відносно його здатності знижувати артеріальний тиск, унаслідок чого відбувається адренергічна оборотна регуляція або гіпоперфузія органів. Численні інші ефекти (наприклад, вплив на баланс електролітів, певні анафілактоїдні реакції або запальні реакції слизових оболонок) спричиняються інгібуванням АПФ або іншими фармакологічними ефектами цього класу лікарських засобів. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, постійний кашель, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

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

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

Гематологічні реакції на дію інгібіторів АПФ частіше виникають у пацієнтів зі зниженою функцією нирок і у тих, хто має супутнє колагенове захворювання (наприклад, червоний вовчак або склеродермію), або в тих, хто застосовує інші препарати, які можуть зумовити зміни у складі крові.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення; вертиго, парестезія, агевзія, 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 дихальної системи:* 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 повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті; глосит; афтозний стоматит.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, зокрема макуло-папульозні; ангіоневротичний набряк; порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз; ексфолювативний 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 опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* м'язові спазми, міалгія; артралгія.

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

*Метаболічні та аліментарні розлади:* підвищення рівня калію у крові; анорексія, зниження апетиту; зниження рівня натрію у крові.



*З боку судин:* артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; відчуття припливів; стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт; феномен Рейно.

*Порушення загального стану:* біль у грудях, втомлюваність; пірексія; астенія.

*З боку імунної системи:* анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну; холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин; гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках - з летальним наслідком).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; гінекомастія.

*З боку психіки:* зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість; стан сплутаної свідомості; порушення уваги.

*Педіатрична популяція.* Характер та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей були подібними до тих, що 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  $< 1/10$ ) у педіатричній популяції та нечасто (тобто від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) в популяції дорослих пацієнтів.

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

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

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

**Упаковка.**

Кардиприл 2,5: по 10 капсул у блістері, по 1 або 3 блістери в пачці.

Кардиприл 5 або Кардиприл 10: по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Фламінго Фармасьютикалс Лтд.

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

Е-28, Опп. Фаер Брігейд, М.І.Д.С., Талоджа, Район Райгад, Махараштра, ІН- 410208, Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Сполучене Королівство.

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**КАРДИПРИЛ 2,5**

**КАРДИПРИЛ 5**

**КАРДИПРИЛ 10**

**(CARDIPRIL 2,5**

**CARDIPRIL 5**

## CARDIPRIL 10)

### **Склад:**

*діюча речовина:* раміприл;

1 капсула містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг;

*допоміжна речовина:* крохмаль прежелатинізований.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*Кардиприл 2,5:* капсули тверді желатинові розміром 2, синього/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

*Кардиприл 5:* капсули тверді желатинові розміром 4, червоно-коричневого/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

*Кардиприл 10:* капсули тверді желатинові розміром 4, синього/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл.

Код АТХ С09А А05.

### **Фармакологічні властивості.**

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксіпептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ); кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II – активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор), а також блокує розпад активного вазодилататора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розпаду брадикініну спричиняє розширення кровоносних судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, внаслідок дії раміприлату секреція альдостерону зменшується.

Інгібітори АПФ є ефективними навіть для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких концентрація реніну у плазмі крові є низькою. Середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ у хворих негроїдної раси (зазвичай у популяції з артеріальною гіпертензією та низькою концентрацією реніну) є нижчою, ніж у представників інших рас.

### *Фармакодинаміка.*

Прийом раміприлу спричиняє помітне зниження опірності периферичних артерій. Загалом нирковий плазмоток і швидкість клубочкової фільтрації істотно не змінюються.

Введення раміприлу хворим на артеріальну гіпертензію призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи і стоячи, без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після перорального застосування одноразової дози проявляється через 1-2 години. Максимальний ефект одноразової дози, як правило, досягається через 3-6 годин та зазвичай триває 24 години.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається через 3-4 тижні. Виявлено, що при довготривалій терапії він зберігається протягом 2 років.

У відповідь на різке припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого і значного підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів з вираженою недіабетичною або діабетичною нефропатією раміприл знижує швидкість прогресії ниркової недостатності та настання термінальної стадії ниркової недостатності, та внаслідок цього - потребу у проведенні діалізу або трансплантації нирки. У пацієнтів з першими проявами недіабетичної або діабетичної нефропатії, раміприл зменшує екскрецію альбуміну.

Проведені дослідження показали, що раміприл з високою статистичною значущістю знижує частоту настання інфаркту міокарда (на 20 %), інсульту (на 32 %) або серцево-судинної летальності (на 26 %). Крім того, раміприл зменшує загальну летальність і виникнення потреби у реваскуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії у загальній популяції і хворих на цукровий діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

### *Фармакокінетика.*

У печінці відбувається пресистемний метаболізм проліків - раміприлу, в результаті якого утворюється єдиний активний метаболіт раміприлат (шляхом гідролізу, який відбувається в основному у печінці). Крім такої активації з утворенням раміприлату, раміприл глюкуронідується і перетворюється на раміприл дикетопіперазин (ефір). Раміприлат також глюкуронідується і перетворюється на раміприлат дикетопіперазин (кислоту).

У результаті цієї активації/метаболізації проліків приблизно 20 % прийнятого перорально раміприлу є біодоступним. Біодоступність раміприлату після перорального прийому 2,5 і 5 мг раміприлу становить приблизно 45 %, порівняно з його доступністю після внутрішньовенного введення таких самих доз.

Після перорального прийому 10 мг раміприлу, міченого радіоактивною міткою, приблизно 40 % всієї мітки виводиться з калом і приблизно 60 % - із сечею. Після перорального введення 5 мг раміприлу пацієнтам з дренажем жовчних протоків із сечею та жовчю екскретувалася приблизно однакова кількість раміприлу та його метаболітів у перші 24 години.

Приблизно 80-90 % метаболітів у сечі та жовчі припадає на раміприлат або метаболіти раміприлату. Раміприл глюкоронід і раміприл дикетопіперазин становлять приблизно 10-20 % від загальної кількості, а неметаболізований раміприл - приблизно 2 %.

У ході досліджень на тваринах встановлено, що раміприл екскретується у молоко.

Раміприл швидко абсорбується після перорального прийому. Як було встановлено за допомогою вимірювання кількості радіоактивної мітки в сечі, яка відображає лише один зі шляхів елімінації, абсорбція раміприлу становить не менше 56 %. Введення раміприлу разом з їжею не виявляло значного впливу на абсорбцію.

Пікова плазмова концентрація раміприлу досягається через 1 годину після перорального прийому. Період напіввиведення раміприлу становить приблизно 1 годину. Пікова концентрація раміприлату у плазмі крові спостерігається між 2 і 4 годинами після перорального прийому раміприлу.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить приблизно 3 години. Після цього настає перехідна фаза (з напівперіодом приблизно 15 годин), а потім - кінцева фаза, під час якої плазмові концентрації раміприлату є дуже низькими, з напівперіодом приблизно 4-5 днів.

Наявність кінцевої фази зумовлена повільною дисоціацією раміприлату з близького, але насиченого зв'язку з АПФ.

Незважаючи на тривалу кінцеву фазу виведення, після одноразового приймання раміприлу у дозі 2,5 мг і вище стаціонарний стан - коли плазмові концентрації раміприлату залишаються постійними - досягається вже приблизно через 4 дні. Після прийняття багаторазових доз «ефективний» період напіввиведення, залежно від дози, становить 13-17 годин.

Дослідження *in-vitro* показали, що константа інгібування раміприлату становить 7 ммоль/л, а час напівдисоціації раміприлату з АПФ - 10,7 години, що свідчить про його високу активність.

Зв'язування раміприлу і раміприлату з білками сироватки крові становить близько 73 % і 56 % відповідно.

У здорових осіб віком від 65 до 76 років кінетика раміприлу і раміприлату подібна до кінетики у молодих здорових осіб.

При погіршеній функції нирок виведення раміприлату нирками зменшується,

нирковий кліренс раміприлату знижується пропорційно до кліренсу креатиніну. Це спричиняє підвищення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються значно повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

При введенні високих доз (10 мг) при погіршеній функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається пізніше, плазмові концентрації раміприлу зростають і виведення раміприлату сповільнюється.

Так само, як і в здорових осіб та пацієнтів з гіпертензією, після перорального прийому 5 мг раміприлу 1 раз на добу протягом 2 тижнів у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю значної акумуляції раміприлу і раміприлату не спостерігалось.

## **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);
  - цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.
- 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;
  - виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г на добу.
- 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.***

Препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років).

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) (див. розділ «Склад»); ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний чи раніше перенесений на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II); значний стеноз ниркової артерії (двобічний стеноз або стеноз артерії єдиної нирки); гіпотензивні або гемодинамічно нестабільні стани, системний червоний вовчак, склеродермія (підвищений ризик розвитку нейтропенії або агранулоцитозу); пригнічення кісткомозкового кровотворення; гіперкаліємія, трансплантація нирки, ниркова недостатність, гіпонатріємія (ризик дегідратації, артеріальної гіпотензії, ниркової недостатності), печінкова недостатність, первинний гіперальдостеронізм.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Не слід застосовувати разом із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

Слід уникати застосування раміприлу або інших інгібіторів АПФ у комбінації з методами екстракорпоральної терапії, які можуть спричинити контактування крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки при цьому існує ризик розвитку тяжкої анафілактоїдної реакції, що іноді може призвести до тяжкого анафілактичного шоку. Таким чином, при прийомі раміприлу не можна проводити процедуру діалізу або гемофільтрації із застосуванням поліакрилонітрилових, натрію-2-метилсульфонатних мембран з високою ультрафільтраційною активністю (наприклад, «AN 69») та процедуру аферезу ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності) із застосуванням декстрану сульфату.

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

*Протипоказані комбінації.*

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

Комбіноване застосування раміприлу з 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.

*Не рекомендовані комбінації.*

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин): слід очікувати збільшення концентрації калію у сироватці крові. Протягом одночасного лікування раміприлом з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактоном) або солями калію необхідний ретельний моніторинг сироваткової концентрації калію.

*Застосовувати з обережністю.*

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші препарати, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): слід очікувати посилення гіпотензивного ефекту раміприлу. Рекомендовано регулярно контролювати сироваткову концентрацію натрію у пацієнтів, які отримують одночасне лікування діуретиками (див. розділ «Особливості застосування» стосовно діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин).* Можуть послаблювати ефект зниження артеріального тиску. Рекомендовано особливо ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші лікарські засоби, що можуть зумовити зміни у гемограмі, можуть підвищувати імовірність виникнення гематологічних реакцій при одночасному застосуванні з раміприлом.

*Солі літію.* Екскреція літію під дією інгібіторів АПФ може зменшуватися. Таке зменшення може призвести до зростання концентрації літію в сироватці крові та збільшення токсичності літію. Через це необхідно ретельно контролювати концентрацію літію.

*Протидіабетичні засоби (наприклад, інсулін і похідні сульфонілсечовини).*

Інгібітори АПФ можуть збільшувати ефект інсуліну. В окремих випадках це може призводити до розвитку гіпоглікемічної реакції у пацієнтів, які одночасно застосовують протидіабетичні засоби. На початку лікування рекомендується особливо ретельний моніторинг рівня глюкози в крові.

*Їжа.*

Їжа істотно не змінює абсорбцію раміприлу.

*Взяти до уваги.*

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), наприклад, індометацин та ацетилсаліцилова кислота.* Можливе послаблення ефекту зниження тиску крові під

дією раміприлу. Окрім того, одночасне лікування інгібіторами АПФ і НПЗЗ може спричиняти зростання ризику погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові.

*Гепарин.* Можливе підвищення концентрації калію в сироватці крові.

*Алкоголь.* Збільшується розширення судин. Раміприл може посилювати дію алкоголю.

*Сіль.* Підвищене споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Кардиприлу.

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

### **Особливості застосування.**

Раміприл слід застосовувати під постійним наглядом лікаря.

### Особливі категорії пацієнтів.

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

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

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв) комбіноване застосування раміприлу та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

*У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини або глотки.* Невідкладне лікування ангіоневротичного набряку, який становить загрозу для життя, передбачає негайне введення епінефрину (підшкірно або повільно внутрішньовенно), одночасно слід проводити контроль ЕКГ та артеріального тиску. У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом раміприлу слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Рекомендується госпіталізація, спостереження за хворим протягом 12-24 годин мінімум, і виписувати його можна лише після того, як симптоми повністю зникнуть.

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

*У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечнику.* Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з або без нудоти або блювання); у деяких випадках також виникав ангіоневротичний

набряк обличчя. Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення прийому інгібітора АПФ.

Не існує достатнього відповідного терапевтичного досвіду застосування пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну нижче 20 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла).

*Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензинової системи.*

При лікуванні пацієнтів, у яких активність ренін-ангіотензинової системи підвищена, слід проявляти особливу обережність. Такі хворі мають ризик несподіваного і значного зниження артеріального тиску та погіршення ниркової функції в результаті інгібування АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначають вперше або вперше у вищій дозі. На початку отримання препарату або при збільшенні дози слід проводити ретельний контроль артеріального тиску поки існує можливість його різкого зниження.

Підвищену активність ренін-ангіотензинової системи, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, зокрема:

- у пацієнтів з тяжкою, і особливо злякисною гіпертензією. На початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з серцевою недостатністю, особливо з тяжкою або такою, що лікувалася іншими препаратами, які можуть знижувати артеріальний тиск. У випадку тяжкої серцевої недостатності на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з гемодинамічно значущими труднощами притоку або відтоку крові від лівого шлуночка (наприклад, через стеноз аорти чи стеноз мітрального клапана або гіпертрофічну кардіоміопатію). На початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом ниркової артерії. На початковій фазі лікування потрібен пильний медичний нагляд. Може виникнути необхідність припинити розпочате лікування діуретиками;
- у пацієнтів, які попередньо приймали діуретики. Якщо припинення приймання або зниження дози діуретика неможливі, на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів, у яких існує або може розвинутися нестача рідини або солі (в результаті недостатнього споживання рідини або солі, чи, наприклад, через діарею, блювання або надмірне потовиділення, у випадках, коли компенсація нестачі рідини і солі є недостатньою);
- у пацієнтів, яким виконують обширні хірургічні втручання, або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Загалом рекомендується корекція станів дегідратації, гіповолемії або нестачі солі до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригуючі

заходи слід ретельно оцінити з точки зору ризику об'ємного перенавантаження). При клінічно значущих станах лікування можна розпочинати або продовжувати лише тоді, коли одночасно вживаються відповідні заходи щодо попередження надмірного зниження артеріального тиску і погіршення функції нирок.

#### *Пацієнти із хворобами печінки.*

У пацієнтів з погіршеною функцією печінки відповідь на лікування може бути або збільшеною, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки з набряками та/або асцитом активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти особливу обережність.

Пацієнти зі значним зниженням артеріального тиску підпадають під особливий ризик. Пацієнтам, для яких значне зниження артеріального тиску становить особливий ризик (наприклад, пацієнти з гемодинамічно значущим стенозом коронарних артерій або судин, які постачають кров у мозок), на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

#### *Особи літнього віку.*

В осіб літнього віку реакція на інгібітори АПФ може бути більш вираженою. На початку їх лікування рекомендується оцінка ниркової функції.

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

#### *Моніторинг ниркової функції.*

Рекомендується здійснювати моніторинг ниркової функції до і під час проведення лікування та корегувати дозу, передусім у перші тижні лікування інгібітором АПФ. Особливо ретельний контроль потрібен для пацієнтів із:

- серцевою недостатністю;
- вазоренальним захворюванням, включаючи пацієнтів із гемодинамічно значущим одностороннім стенозом ниркової артерії. В останній групі хворих навіть незначне зростання рівня креатиніну в сироватці крові може свідчити про одностороннє погіршення функції нирок;
- зниженням функції нирок;
- трансплантованою ниркою.

#### *Моніторинг балансу електролітів.*

Рекомендується здійснювати регулярний контроль концентрації калію в сироватці крові. Частіший контроль рівня калію в сироватці потрібен пацієнтам зі зниженою нирковою функцією.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти із нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти із такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Нейропенія/агранулоцитоз. Випадки нейропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити 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»).

#### *Гематологічний моніторинг.*

Рекомендується здійснювати моніторинг кількості лейкоцитів з метою вчасного виявлення можливої лейкопенії. Частіший контроль рекомендований на початковій фазі лікування пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, із супутньою колагеновою хворобою (наприклад червоний вовчак чи склеродермія) або тих, хто лікувався іншими препаратами, які можуть зумовити зміни картини крові. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку.

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і у випадку застосування інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із 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 повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

*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 не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

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

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

Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході від терапії іншими препаратами на лікування препаратом. 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 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. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

*Дорослі.*

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

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом слід розпочинати з дози 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату 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. Раміприл можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

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

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг (застосовувати 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 раміприлу становить 10 мг на добу. Як правило, препарат слід приймати 1 раз на добу.

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

#### Профілактика серцево-судинних захворювань.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза раміприлу становить 2,5 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

Для пацієнтів з цукровим діабетом та мікроальбумінурією.

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

Титування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування разову добу дозу

рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

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

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

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

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

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

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

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

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, 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 препарату становить 1,25 мг на добу (застосовувати у відповідному дозуванні).

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

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

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 призначати початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

(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 розподіляти на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (IV 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 (застосовувати 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:

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг на добу (застосовувати у відповідному дозуванні), 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 (застосовувати у відповідному дозуванні), а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через кілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* Лікування раміприлом 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 призначити нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу (застосовувати у відповідному дозуванні).

### *Діти.*

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

## **Передозування.**

Симптоми. Передозування може спричиняти надмірне розширення периферичних судин (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення балансу електролітів і ниркову недостатність.

Лікування. За станом пацієнта слід ретельно спостерігати та проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі введення агоністів альфа-1-адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

## **Побічні реакції.**

Оскільки раміприл є антигіпертензивним засобом, багато його побічних ефектів є вторинними відносно його здатності знижувати артеріальний тиск, унаслідок чого відбувається адренергічна оборотна регуляція або гіпоперфузія органів. Численні інші ефекти (наприклад, вплив на баланс електролітів, певні анафілактоїдні реакції або запальні реакції слизових оболонок) спричиняються інгібуванням АПФ або іншими фармакологічними ефектами цього класу лікарських засобів. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, постійний кашель, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

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

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

Гематологічні реакції на дію інгібіторів АПФ частіше виникають у пацієнтів зі зниженою функцією нирок і у тих, хто має супутнє колагенове захворювання (наприклад, червоний вовчак або склеродермію), або в тих, хто застосовує інші препарати, які можуть зумовити зміни у складі крові.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення; вертиго, парестезія, агевзія, дистевзія; 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 дихальної системи:* 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 повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті; глосит; афтозний стоматит.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, зокрема макуло-папульозні; ангіоневротичний набряк; порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз; ексфолювативний 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 опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* м'язові спазми, міалгія; артралгія.

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

*Метаболічні та аліментарні розлади:* підвищення рівня калію у крові; анорексія, зниження апетиту; зниження рівня натрію у крові.

*З боку судин:* артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; відчуття припливів; стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт; феномен Рейно.

*Порушення загального стану:* біль у грудях, втомлюваність; пірексія; астенія.

*З боку імунної системи:* анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну; холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин; гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; гінекомастія.

*З боку психіки:* зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість; стан сплутаної свідомості; порушення уваги.

*Педіатрична популяція.* Характер та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей були подібними до тих, що 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  $< 1/10$ ) у педіатричній популяції та нечасто (тобто від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) в популяції дорослих пацієнтів.

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

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

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

**Упаковка.**

Кардиприл 2,5: по 10 капсул у блістері, по 1 або 3 блістери в пачці.

Кардиприл 5 або Кардиприл 10: по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Артура Фармасьютікалз Пвт. Лтд.

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

1505 Портія Роуд, Шрі Сіті СЕЗ, Сетяведу Мандал, Район Чіттор – 517 588, штат Андхра Прадеш, Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Сполучене Королівство.

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**КАРДИПРИЛ 2,5**

**КАРДИПРИЛ 5**

**КАРДИПРИЛ 10**

**(CARDIPRIL 2,5**

**CARDIPRIL 5**

**CARDIPRIL 10)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* раміприл;

1 капсула містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг;

*допоміжна речовина:* крохмаль прежелатинізований.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*Кардиприл 2,5:* капсули тверді желатинові розміром 2, синього/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

*Кардиприл 5*: капсули тверді желатинові розміром 4, червоно-коричневого/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору;

*Кардиприл 10*: капсули тверді желатинові розміром 4, синього/білого кольору, вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ монокомпонентні. Раміприл.

Код АТХ С09А А05.

### **Фармакологічні властивості.**

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ); кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II – активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор), а також блокує розпад активного вазодилататора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та інгібування розпаду брадикініну спричиняє розширення кровеносних судин. Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, внаслідок дії раміприлату секреція альдостерону зменшується.

Інгібітори АПФ є ефективними навіть для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких концентрація реніну у плазмі крові є низькою. Середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ у хворих негроїдної раси (зазвичай у популяції з артеріальною гіпертензією та низькою концентрацією реніну) є нижчою, ніж у представників інших рас.

### *Фармакодинаміка.*

Прийом раміприлу спричиняє помітне зниження опірності периферичних артерій. Загалом нирковий плазматок і швидкість клубочкової фільтрації істотно не змінюються.

Введення раміприлу хворим на артеріальну гіпертензію призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи і стоячи, без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після перорального застосування одноразової дози проявляється через 1-2 години. Максимальний ефект одноразової дози, як правило, досягається через 3-6 годин та зазвичай триває 24 години.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом спостерігається через 3-4 тижні. Виявлено, що при довготривалій терапії він зберігається протягом 2 років.

У відповідь на різке припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого і значного підвищення артеріального тиску.

У пацієнтів з вираженою недіабетичною або діабетичною нефропатією раміприл знижує швидкість прогресії ниркової недостатності та настання термінальної стадії ниркової

недостатності, та внаслідок цього – потребу у проведенні діалізу або трансплантації нирки. У пацієнтів з першими проявами недіабетичної або діабетичної нефропатії, раміприл зменшує екскрецію альбуміну.

Проведені дослідження показали, що раміприл з високою статистичною значущістю знижує частоту настання інфаркту міокарда (на 20 %), інсульту (на 32 %) або серцево-судинної летальності (на 26 %). Крім того, раміприл зменшує загальну летальність і виникнення потреби у ревазуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії у загальній популяції і хворих на цукровий діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

#### *Фармакокінетика.*

У печінці відбувається пресистемний метаболізм проліків – раміприлу, в результаті якого утворюється єдиний активний метаболіт раміприлат (шляхом гідролізу, який відбувається в основному у печінці). Крім такої активації з утворенням раміприлату, раміприл глюкуронідується і перетворюється на раміприл дикетопіперазин (ефір). Раміприлат також глюкуронідується і перетворюється на раміприлат дикетопіперазин (кислоту).

У результаті цієї активації/метаболізації проліків приблизно 20 % прийнятого перорально раміприлу є біодоступним. Біодоступність раміприлату після перорального прийому 2,5 і 5 мг раміприлу становить приблизно 45 %, порівняно з його доступністю після внутрішньовенного введення таких самих доз.

Після перорального прийому 10 мг раміприлу, міченого радіоактивною міткою, приблизно 40 % всієї мітки виводиться з калом і приблизно 60 % – із сечею. Після перорального введення 5 мг раміприлу пацієнтам з дренажем жовчних протоків із сечею та жовчю екскретувалася приблизно однакова кількість раміприлу та його метаболітів у перші 24 години.

Приблизно 80-90 % метаболітів у сечі та жовчі припадає на раміприлат або метаболіти раміприлату. Раміприл глюкоронід і раміприл дикетопіперазин становлять приблизно 10-20 % від загальної кількості, а неметаболізований раміприл – приблизно 2 %.

У ході досліджень на тваринах встановлено, що раміприл екскретується у молоко.

Раміприл швидко абсорбується після перорального прийому. Як було встановлено за допомогою вимірювання кількості радіоактивної мітки в сечі, яка відображає лише один зі шляхів елімінації, абсорбція раміприлу становить не менше 56 %. Введення раміприлу разом з їжею не виявляло значного впливу на абсорбцію.

Пікова плазмова концентрація раміприлу досягається через 1 годину після перорального прийому. Період напіввиведення раміприлу становить приблизно 1 годину. Пікова концентрація раміприлату у плазмі крові спостерігається між 2 і 4 годинами після перорального прийому раміприлу.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить приблизно 3 години. Після цього настає перехідна фаза (з напівперіодом приблизно 15 годин), а потім – кінцева фаза, під час якої плазмові концентрації раміприлату є дуже низькими, з напівперіодом приблизно 4-5 днів.

Наявність кінцевої фази зумовлена повільною дисоціацією раміприлату з близького, але насиченого зв'язку з АПФ.



Незважаючи на тривалу кінцеву фазу виведення, після одноразового приймання раміприлу у дозі 2,5 мг і вище стаціонарний стан – коли плазмові концентрації раміприлату залишаються постійними – досягається вже приблизно через 4 дні. Після прийняття багаторазових доз «ефективний» період напіввиведення, залежно від дози, становить 13-17 годин.

Дослідження in-vitro показали, що константа інгібування раміприлату становить 7 ммоль/л, а час напівдисоціації раміприлату з АПФ – 10,7 години, що свідчить про його високу активність.

Зв'язування раміприлу і раміприлату з білками сироватки крові становить близько 73 % і 56 % відповідно.

У здорових осіб віком від 65 до 76 років кінетика раміприлу і раміприлату подібна до кінетики у молодих здорових осіб.

При погіршеній функції нирок виведення раміприлату нирками зменшується, нирковий кліренс раміприлату знижується пропорційно до кліренсу креатиніну. Це спричиняє підвищення плазмових концентрацій раміприлату, які знижуються значно повільніше, ніж в осіб з нормальною функцією нирок.

При введенні високих доз (10 мг) при погіршеній функції печінки перетворення раміприлу на раміприлат відбувається пізніше, плазмові концентрації раміприлу зростають і виведення раміприлату сповільнюється.

Так само, як і в здорових осіб та пацієнтів з гіпертензією, після перорального прийому 5 мг раміприлу 1 раз на добу протягом 2 тижнів у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю значної акумуляції раміприлу і раміприлату не спостерігалось.

## **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);
  - цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.
- 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;
  - виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г на добу.

- 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.***

Препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років).

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) (див. розділ «Склад»); ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний чи раніше перенесений на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II); значний стеноз ниркової артерії (двобічний стеноз або стеноз артерії єдиної нирки); гіпотензивні або гемодинамічно нестабільні стани, системний червоний вовчак, склеродермія (підвищений ризик розвитку нейтропенії або агранулоцитозу); пригнічення кістковомозкового кровотворення; гіперкаліємія, трансплантація нирки, ниркова недостатність, гіпонатріємія (ризик дегідратації, артеріальної гіпотензії, ниркової недостатності), печінкова недостатність, первинний гіперальдостеронізм.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Не слід застосовувати разом із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або помірною чи тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

Слід уникати застосування раміприлу або інших інгібіторів АПФ у комбінації з методами екстракорпоральної терапії, які можуть спричинити контактування крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки при цьому існує ризик розвитку тяжкої анафілактоїдної реакції, що іноді може призвести до тяжкого анафілактичного шоку. Таким чином, при прийомі раміприлу не можна проводити процедуру діалізу або гемофільтрації із застосуванням поліакрилонітрилових, натрію-2-метилсульфонатних мембран з високою ультрафільтраційною активністю (наприклад, «AN 69») та процедуру аферезу ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності) із застосуванням декстрану сульфату.

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

#### *Протипоказані комбінації.*

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

Комбіноване застосування раміприлу з 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.

*Не рекомендовані комбінації.*

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин): слід очікувати збільшення концентрації калію у сироватці крові. Протягом одночасного лікування раміприлом з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактоном) або солями калію необхідний ретельний моніторинг сироваткової концентрації калію.

*Застосовувати з обережністю.*

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші препарати, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): слід очікувати посилення гіпотензивного ефекту раміприлу. Рекомендовано регулярно контролювати сироваткову концентрацію натрію у пацієнтів, які отримують одночасне лікування діуретиками (див. розділ «Особливості застосування» стосовно діуретиків).

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин).* Можуть послаблювати ефект зниження артеріального тиску. Рекомендовано особливо ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші лікарські засоби, що можуть зумовити зміни у гемограмі, можуть підвищувати імовірність виникнення гематологічних реакцій при одночасному застосуванні з раміприлом.

*Солі літію.* Екскреція літію під дією інгібіторів АПФ може зменшуватися. Таке зменшення може призвести до зростання концентрації літію в сироватці крові та збільшення токсичності літію. Через це необхідно ретельно контролювати концентрацію літію.

*Протидіабетичні засоби* (наприклад, інсулін і похідні сульфонілсечовини).

Інгібітори АПФ можуть збільшувати ефект інсуліну. В окремих випадках це може призводити до розвитку гіпоглікемічної реакції у пацієнтів, які одночасно застосовують протидіабетичні засоби. На початку лікування рекомендується особливо ретельний моніторинг рівня глюкози в крові.

*Їжа.*

Їжа істотно не змінює абсорбцію раміприлу.

*Взяти до уваги.*

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), наприклад, індометацин та ацетилсаліцилова кислота.* Можливе послаблення ефекту зниження тиску крові під дією раміприлу. Окрім того, одночасне лікування інгібіторами АПФ і НПЗЗ може спричинити зростання ризику погіршення

функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові.

*Гепарин.* Можливе підвищення концентрації калію в сироватці крові.

*Алкоголь.* Збільшується розширення судин. Раміприл може посилювати дію алкоголю.

*Сіль.* Підвищене споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Кардиприлу.

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

### **Особливості застосування.**

Раміприл слід застосовувати під постійним наглядом лікаря.

#### Особливі категорії пацієнтів.

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

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

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв) комбіноване застосування раміприлу та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

*У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини або глотки.* Невідкладне лікування ангіоневротичного набряку, який становить загрозу для життя, передбачає негайне введення епінефрину (підшкірно або повільно внутрішньовенно), одночасно слід проводити контроль ЕКГ та артеріального тиску. У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом раміприлу слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Рекомендується госпіталізація, спостереження за хворим протягом 12-24 годин мінімум, і виписувати його можна лише після того, як симптоми повністю зникнуть.

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

*У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника.* Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з або без нудоти або блювання); у деяких випадках також виникав ангіоневротичний набряк обличчя. Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення прийому інгібітора АПФ.

Не існує достатнього відповідного терапевтичного досвіду застосування пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну нижче 20 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла).

### *Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензинової системи.*

При лікуванні пацієнтів, у яких активність ренін-ангіотензинової системи підвищена, слід проявляти особливу обережність. Такі хворі мають ризик несподіваного і значного зниження артеріального тиску та погіршення ниркової функції в результаті інгібування АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначають вперше або вперше у вищій дозі. На початку отримання препарату або при збільшенні дози слід проводити ретельний контроль артеріального тиску поки існує можливість його різкого зниження.

Підвищену активність ренін-ангіотензинової системи, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, зокрема:

- у пацієнтів з тяжкою, і особливо злякисною гіпертензією. На початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з серцевою недостатністю, особливо з тяжкою або такою, що лікувалася іншими препаратами, які можуть знижувати артеріальний тиск. У випадку тяжкої серцевої недостатності на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з гемодинамічно значущими труднощами притоку або відтоку крові від лівого шлуночка (наприклад, через стеноз аорти чи стеноз мітрального клапана або гіпертрофічну кардіоміопатію). На початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів з гемодинамічно значущим стенозом ниркової артерії. На початковій фазі лікування потрібен пильний медичний нагляд. Може виникнути необхідність припинити розпочате лікування діуретиками;
- у пацієнтів, які попередньо приймали діуретики. Якщо припинення приймання або зниження дози діуретика неможливі, на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд;
- у пацієнтів, у яких існує або може розвинутися нестача рідини або солі (в результаті недостатнього споживання рідини або солі, чи, наприклад, через діарею, блювання або надмірне потовиділення, у випадках, коли компенсація нестачі рідини і солі є недостатньою);
- у пацієнтів, яким виконують обширні хірургічні втручання, або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Загалом рекомендується корекція станів дегідратації, гіповолемії або нестачі солі до початку лікування (однак для пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригуючі заходи слід ретельно оцінити з точки зору ризику об'ємного перенавантаження). При клінічно значущих станах лікування можна розпочинати або продовжувати лише тоді, коли одночасно вживаються відповідні заходи щодо попередження надмірного зниження артеріального тиску і погіршення функції нирок.

### *Пацієнти із хворобами печінки.*

У пацієнтів з погіршеною функцією печінки відповідь на лікування може бути або збільшеною, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки з набряками та/або асцитом активність ренін-ангіотензинової системи може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти особливу обережність.

Пацієнти зі значним зниженням артеріального тиску підпадають під особливий ризик.

Пацієнтам, для яких значне зниження артеріального тиску становить особливий ризик (наприклад, пацієнти з гемодинамічно значущим стенозом коронарних артерій або судин, які постачають кров у мозок), на початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

*Особи літнього віку.*

В осіб літнього віку реакція на інгібітори АПФ може бути більш вираженою. На початку їх лікування рекомендується оцінка ниркової функції.

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

*Моніторинг ниркової функції.*

Рекомендується здійснювати моніторинг ниркової функції до і під час проведення лікування та корегувати дозу, передусім у перші тижні лікування інгібітором АПФ. Особливо ретельний контроль потрібен для пацієнтів із:

- серцевою недостатністю;
- вазоренальним захворюванням, включаючи пацієнтів із гемодинамічно значущим однобічним стенозом ниркової артерії. В останній групі хворих навіть незначне зростання рівня креатиніну в сироватці крові може свідчити про однобічне погіршення функції нирок;
- зниженням функції нирок;
- трансплантованою ниркою.

*Моніторинг балансу електролітів.*

Рекомендується здійснювати регулярний контроль концентрації калію в сироватці крові. Частіший контроль рівня калію в сироватці потрібен пацієнтам зі зниженою нирковою функцією.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти із нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти із такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Нейропенія/агранулоцитоз. Випадки нейропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у

крові. Більш частий контроль бажано проводити 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»).

#### *Гематологічний моніторинг.*

Рекомендується здійснювати моніторинг кількості лейкоцитів з метою вчасного виявлення можливої лейкопенії. Частіший контроль рекомендований на початковій фазі лікування пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, із супутньою колагеновою хворобою (наприклад червоний вовчак чи склеродермія) або тих, хто лікувався іншими препаратами, які можуть зумовити зміни картини крові. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку.

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і у випадку застосування інших інгібіторів АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із 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 повідомлялося про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

#### *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 не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушувати здатність пацієнта до концентрації уваги і знижувати

швидкість його реакції, що є ризикованим у ситуаціях, коли ці якості мають особливо велике значення (наприклад при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами).

Це, як правило, можливе на початку лікування або при переході від терапії іншими препаратами на лікування препаратом. 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 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. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

*Дорослі.*

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

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом слід розпочинати з дози 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні). Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату 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. Раміприл можна застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

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

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні), а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу можна подвоювати кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза раміприлу становить 10 мг на добу. Як правило, препарат слід приймати 1 раз на добу.



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

#### Профілактика серцево-судинних захворювань.

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

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

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

#### Лікування захворювання нирок

##### Для пацієнтів з цукровим діабетом та мікроальбумінурією.

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

Титрування 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, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

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

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

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

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

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

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

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

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, 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 препарату становить 1,25 мг на добу (застосовувати у відповідному дозуванні).

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

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

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 призначати початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж 3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

(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 розподіляти на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (IV 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 (застосовувати 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:

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;

- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;

- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг на добу (застосовувати у відповідному дозуванні), 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 (застосовувати у відповідному дозуванні), а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через кілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.* Лікування раміприлом 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 призначити нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу (застосовувати у відповідному дозуванні).

*Діти.*

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

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Передозування може спричинити надмірне розширення периферичних судин (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, порушення балансу електролітів і ниркову недостатність.

*Лікування.* За станом пацієнта слід ретельно спостерігати та проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. До запропонованих лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі введення агоністів альфа-1-адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться з системного кровотоку шляхом гемодіалізу.

### ***Побічні реакції.***

Оскільки раміприл є антигіпертензивним засобом, багато його побічних ефектів є вторинними відносно його здатності знижувати артеріальний тиск, унаслідок чого відбувається адренергічна оборотна регуляція або гіпоперфузія органів. Численні інші ефекти (наприклад, вплив на баланс електролітів, певні анафілактоїдні реакції або запальні реакції слизових оболонок) спричиняються інгібуванням АПФ або іншими фармакологічними ефектами цього класу лікарських засобів. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, постійний кашель, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

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

*З боку крові та лімфатичної системи:* еозинофілія; зменшення кількості лейкоцитів

(включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів; недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

Гематологічні реакції на дію інгібіторів АПФ частіше виникають у пацієнтів зі зниженою функцією нирок і у тих, хто має супутнє колагенове захворювання (наприклад, червоний вовчак або склеродермію), або в тих, хто застосовує інші препарати, які можуть зумовити зміни у складі крові.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення; вертиго, парестезія, агевзія, 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 дихальної системи:* 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 повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті; глосит; афтозний стоматит.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, погіршення перебігу фонової протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, зокрема макуло-папульозні; ангіоневротичний набряк; 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 опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* м'язові спазми, міалгія; артралгія.

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

*Метаболічні та аліментарні розлади:* підвищення рівня калію у крові; анорексія, зниження апетиту; зниження рівня натрію у крові.

*З боку судин:* артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; відчуття припливів; стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт; феномен Рейно.

*Порушення загального стану:* біль у грудях, втомлюваність; пірексія; астенія.

*З боку імунної системи:* анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубину; холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин; гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у виняткових випадках – з летальним наслідком).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; гінекомастія.

*З боку психіки:* зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість; стан сплутаної свідомості; порушення уваги.

*Педіатрична популяція.* Характер та ступінь тяжкості небажаних реакцій у дітей були подібними до тих, що 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  $< 1/10$ ) у педіатричній популяції та нечасто (тобто від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) в популяції дорослих пацієнтів.

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

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

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

**Упаковка.**

Кардиприл 2,5: по 10 капсул у блістері, по 1 або 3 блістери в пачці.

Кардиприл 5 або Кардиприл 10: по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Ананта Медікеар Лімітед.

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

Чак 17 МЛ, Агро фуд парк Роуд, РІІКО Індастріал Еріа, Удіог Віхар, Шріганганатар-335002 (Раджастан), Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Сполучене Королівство.