

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ХАРТИЛ®**  
**(HARTIL )**

**Склад:**

*діюча речовина:* ramipril;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

Код АТС С09А А05.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Артеріальна гіпертензія; з метою зниження артеріального тиску як монотерапія або у комбінації з іншими гіпотензивними агентами, наприклад, діуретиками та антагоністами кальцію.
- Застійна серцева недостатність; також у комбінації з діуретиками.
- Застійна серцева недостатність, що має місце протягом перших кількох днів після гострого інфаркту міокарда.
- Недіабетична або діабетична явна клубочкова або початкова нефропатія.
- Зниження ризику інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної летальності у пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком унаслідок наявності вираженої ішемічної хвороби серця (з або без перенесеного інфаркту міокарда), перенесеного інсульту, хвороби периферичних судин в анамнезі або цукрового діабету з принаймні одним додатковим фактором серцево-судинного ризику (мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений загальний рівень холестерину, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, куріння).

**Протипоказання.**

- Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту;
- наявність ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на фоні застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або антагоністів рецепторів ангіотензину II);
- стеноз ниркової артерії (двосторонній або стеноз артерії однієї нирки);
- первинний гіперальдостеронізм;
- дитячий вік до 18 років;
- вагітність та годування груддю;
- Раміприл не повинен застосовуватися у пацієнтів із артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

**Спосіб застосування та дози.**

Рекомендовано приймати Хартил щодня в один і той самий час. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи водою. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату.

Таблетки можуть бути розділені на рівні половини.

*Дорослі*

***Артеріальна гіпертензія***

Доза повинна бути індивідуалізована залежно від особливостей пацієнта і контролю артеріального тиску.

Хартил може застосовуватися у монотерапії або у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами.

Рекомендована початкова доза : 2,5 мг 1 раз на добу.

Залежно від відповіді пацієнта, дозу можна збільшувати. Збільшувати дозу рекомендується шляхом її подвоєння через кожні 2-3 тижні.

Звичайна підтримуюча доза становить 2,5-5 мг на добу.

Максимальна дозволена добова доза для дорослих: 10 мг Хартилу.

Альтернативою збільшенню дози понад 5 мг на добу може бути додаткове застосування, наприклад, діуретика або антагоніста кальцію.

***Лікування застійної серцевої недостатності.***

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

Залежно від відповіді пацієнта, дозу можна збільшувати шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні. Якщо потрібна доза становить 2,5 мг Хартилу або вище, її можна приймати у вигляді одноразової дози або розділити на 2 прийоми.

Максимальна дозволена добова доза: 10 мг.

***Лікування після інфаркту міокарда.***

Рекомендована початкова доза Хартилу становить 5 мг на добу, розподілена на 2 дози по 2,5 мг, одну дозу приймають вранці, а іншу - ввечері. Якщо пацієнт не переносить таке початкове дозування, рекомендується доза 1,25 мг двічі на добу протягом 2 днів.

Потім, залежно від відповіді хворого, доза може бути збільшена. Збільшувати дозу рекомендується шляхом її подвоєння через кожні 1-3 дні.

У подальшому загальну добову дозу, яку спочатку розділяли на дві, можна приймати у вигляді одноразової.

Максимальна дозволена добова доза: 10 мг на добу.

Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (ступінь IV за класифікацією NYHA - Нью-йоркської серцевої асоціації) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда недостатньо. Якщо, незважаючи на це, буде вирішено питання про лікування таких пацієнтів цим препаратом, рекомендується розпочинати терапію з найнижчої ефективної добової дози - 1,25 мг 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

***Лікування діабетичної або недіабетичної нефропатії.***

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

Залежно від переносимості пацієнтом препарату, дозу можна збільшувати до підтримуючої дози, яка становить 5 мг 1 раз на добу.

Дози вище 5 мг 1 раз на добу вивчалися недостатньо під час контрольованих клінічних досліджень.

***Для зменшення ризику інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної летальності.***

Рекомендована початкова доза для дорослих Хартилу становить 2,5 мг 1 раз на добу.

Залежно від переносимості пацієнтом препарату, дозу можна поступово збільшувати. Рекомендується подвоювати дозу через 1 тиждень лікування, а ще через 3 тижні - збільшити її до звичайної підтримуючої дози 10 мг 1 раз на добу.

У ході контрольованих клінічних досліджень застосування дози понад 10 мг 1 раз на добу вивчалось недостатньо.

Застосування пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю з кліренсом креатиніну <36 мл/хв. досліджувалося недостатньо.

***Хворі з нирковою недостатністю.***

Якщо кліренс креатиніну становить від 50 мл/хв до 20 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла, зазвичай застосовується початкова добова доза для дорослих - 1,25 мг. Максимальна дозволена добова доза у

цьому випадку становить 5 мг.

*Пацієнти з неповністю компенсованою нестачею рідини або солі в організмі, пацієнти з вираженою артеріальною гіпертензією, так само, як і пацієнти, для яких гіпотензивна реакція може становити особливий ризик (наприклад, з клінічно значущим стенозом коронарних судин або судин, що постачають кров у мозок):* слід застосовувати зменшену початкову дозу 1, 25 мг на добу.

У пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які знаходяться на гемодіалізі: раміприл незначно піддається діалізу; початкова доза становить 1,25 мг на добу, а максимальна добова доза – 5 мг; препарат необхідно застосовувати через кілька годин після гемодіалізу.

**Пацієнти, які попередньо лікувались діуретиками.**

Багато припинити застосування діуретиків за 2-3 дні або, залежно від тривалості дії діуретика, ще раніше, до початку лікування Хартилом, або принаймні знизити дозу сечогінного засобу. Початкова добова доза для дорослих пацієнтів, які попередньо застосовували діуретик, зазвичай становить 1,25 мг.

**Хворі з порушеннями функції печінки.**

На ранніх стадіях лікування Хартилом® хворі з порушеннями функції печінки потребують ретельного медичного спостереження. Максимальна добова доза у таких випадках становить 2,5 мг.

**Хворі літнього віку.**

Початкова доза має бути низькою - 1,25 мг на добу. Подальше титрування дози повинно бути поступовим з огляду на більшу ймовірність небажаних ефектів.

**Побічні реакції.**

Побічні реакції класифікувалися за частотою виникнення: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідкі (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкі (від  $\geq 1/100000$  до  $< 1/10000$ ), невідомі (не можна встановити за наявними даними).

У межах кожної з груп за частотою, небажані ефекти наведені у порядку зменшення серйозності.

	Поширені	Непоширені	Рідкі	Дуже рідкі	Невідомі
<i>Серцеві розлади</i>		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардію, аритмію, відчуття серцебиття, периферичні набряки		Короткочасний ішемічний напад, ішемічний інсульт	
<i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</i>		Еозинофілія	Зменшення кількості білих клітин (включаючи нейтропенію і агранулоцитоз), зменшення кількості червоних клітин, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів		Недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія
<i>Розлади з боку нервової системи</i>	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, агевзія, дизгеїзія	Тремор, розлади рівноваги		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна

					ішемічна атака, порушення психомоторних функцій, відчуття печії, паросмія
<i>Розлади зору</i>		Порушення зору, включаючи нечіткість зору	Кон'юнктивіт		
<i>Розлади з боку слуху та лабіринту</i>			Порушення слуху, дзвін у вухах		
<i>Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади</i>	Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит.	Бронхоспазм, у тому числі заострення астми, закладеність носа	Диспное		
<i>Шлунково-кишкові розлади</i>	Запалення у ротовій порожнині та шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, диспепсія, діарея, нудота, блювання	Підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, включаючи гастрит, запор, сухість у роті	Глосит, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, біль у шлунку		Афтозний стоматит, У поодиноких випадках –панкреатит. Порушення сприйняття запаху і смаку (наприклад, металевий присмак), іноді повна втрата смаку
<i>Розлади з боку нирок і сечового тракту</i>		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, збільшення кількості сечі, погіршення фонові протеїнурії, підвищення рівня сечовини крові та креатиніну			
<i>Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Висипання, свербіж, кропив'янка	У дуже виняткових випадках – ангіоневротичний набряк; обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку може мати фатальний вихід; пруритус, гіпергідроз	Ексфоліативний дерматит, уртикарії, оніхоліз	Реакція фоточутливості	Макулопапульозні висипи, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, багатоморфна еритема, пемфігус, заострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція
<i>М'язово-скелетні та розлади з боку сполучної тканини</i>	М'язові спазми, міалгія	Артралгія			
<i>Розлади метаболізму та харчування</i>	Підвищення рівня калію у крові	Анорексія, зниження апетиту			Зниження рівня натрію у крові

<i>Судинні розлади</i>	Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе	Почервоніння	Стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт		Феномен Рейно
<i>Загальні розлади</i>	Біль у грудній клітці, астенія	Пірексія	Слабкість, сонливість, стомлюваність		
<i>Розлади імунної системи</i>					Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антиядерних антитіл
<i>Гепатобіліарні розлади</i>		Підвищення рівня печінкових ензимів і/або кон'югатів білірубину	Холестатична жовтяниця, ушкодження печінкових клітин.		Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним кінцем)
<i>Розлади репродуктивної функції та молочної залози</i>		Транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо			Гінекомастія
<i>Психічні розлади</i>		Зниження настрою, тривога, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сомноленцію	Стан сплутаної свідомості		Порушення уваги

### **Передозування.**

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

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Хартил не застосовують у період вагітності.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ у

I триместрі вагітності не були переконливими; втім, не можна виключити незначне підвищення ризику. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ не вважається необхідним, жінкам, які планують вагітність, потрібно радити перейти на прийом альтернативних антигіпертензивних засобів, які мають встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ потрібно негайно припинити і почати альтернативну терапію. Відомо, що експозиція до інгібіторів АПФ/антагоністів рецепторів ангіотензину II у II і III триместрах вагітності викликає у людини фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримку осифікації черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітор АПФ застосовували у II триместрі вагітності та пізніше, рекомендують ультразвукове дослідження функції нирок і черепа. Новонароджені, чиї матері приймали інгібітори АПФ, повинні ретельно контролюватись на предмет артеріальної гіпотензії,

олігурії та гіперкаліємії.

Раміприл не застосовують у період годування груддю у зв'язку з відсутністю даних та надають перевагу альтернативним засобам лікування з краще встановленим профілем безпеки.

**Діти.** Хартил не застосовують дітям і підліткам віком до 18 років з огляду на відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

### **Особливості застосування.**

#### **Пацієнти з особливим ризиком артеріальної гіпотензії.**

- Пацієнти з вираженою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Ризик раптового відчутного зниження артеріального тиску з погіршенням функції нирок внаслідок пригнічення АПФ підвищується у пацієнтів із вираженою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, особливо якщо інгібітор АПФ або супутній діуретичний засіб призначають вперше або при першому підвищенні дози.

Суттєва активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи очікується, і медичний контроль, що включає монітування артеріального тиску, є необхідним, наприклад, при таких станах:

- тяжкій артеріальній гіпертензії;
- некомпенсованій застійній серцевій недостатності;
- стенозі аортального або мітрального отвору;
- односторонньому стенозі ниркової артерії з другою функціонуючою ниркою;
- наявній втраті рідини або солі або можливості її розвитку (включаючи тих, які отримують діуретики);
- цирозі печінки і/або асциті;
- при виконанні великих хірургічних втручань або під час анестезії засобами, що викликають артеріальну гіпотензію.

Загалом, рекомендовано коригувати дегідратацію, гіповолемію або нестачу солі перед початком лікування (втім, у пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригуючі дії потрібно ретельно зважувати проти ризику об'ємного перевантаження).

- Лікування персистоючої серцевої недостатності після інфаркту міокарда.

- Пацієнти з ризиком серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.

Початкова фаза лікування потребує особливого медичного контролю.

#### **Хірургічні втручання.**

Рекомендовано припинити лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, якщо це можливо, за 1 день до хірургічного втручання.

#### **Пацієнти літнього віку.**

В осіб літнього віку реакція на інгібітори АПФ може бути більш вираженою. На початку їхнього лікування рекомендується оцінити ниркову функцію.

#### **Контроль функції нирок.**

Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час лікування, і коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. За наявності ураження нирок потрібне особливо ретельне монітування. Існує ризик погіршення функції нирок, здебільшого у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

#### **Ангіоневротичний набряк.**

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, повідомляли про можливість ангіоневротичного набряку. У випадку ангіоневротичного набряку прийом

Хартилу потрібно припинити. Слід негайно призначити невідкладну терапію. Пацієнти повинні знаходитись під спостереженням протягом принаймні 12-24 годин і бути виписаними після повного припинення симптомів.

У пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишкового тракту. Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з або без нудоти/блювання); у деяких випадках

також виникав ангіоневротичний набряк обличчя. Симптоми ангіоневротичного набряку кишечника зникали після припинення застосування інгібітору АПФ.

*Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.*

Імовірність і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшуються при прийомі інгібіторів АПФ. Перед десенсибілізацією потрібно розглянути необхідність тимчасового припинення прийому Хартилу®.

*Слід уникати застосування Хартилу® 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. Отже, при застосуванні препарату не слід проводити діаліз або гемофільтрацію із застосуванням (поліакрилонітрилових, натрію-2-метилсульфонатних) мембран з високою ультрафільтраційною активністю (наприклад, «AN0 69») та анаферез ЛНГ (ліпопротеїнів низької густини) із застосуванням декстрану сульфату.*

*Гіперкаліємія.*

У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи Хартил, спостерігали гіперкаліємію. Ризик виникнення гіперкаліємії вищий у пацієнтів із нирковою недостатністю, віком старше 70 років, неконтрольованим цукровим діабетом, у тих, які отримують солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію, або при таких станах, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо вважається доцільним сумісне застосування перерахованих препаратів, рекомендують регулярне моніторування рівня калію у сироватці крові.

*Етнічні відмінності*

Інгібітори АПФ частіше викликають ангіоневротичний набряк у чорношкірих, ніж у білошкірих пацієнтів. Так само як при застосуванні інших інгібіторів АПФ, раміприл може виявитись менш ефективним для зниження рівня артеріального тиску у чорношкірих пацієнтів.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.*

Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії і анемії спостерігали рідко. Повідомляли також про можливість пригнічення кісткового мозку. Рекомендують контролювати кількість клітин білої крові для виявлення можливої лейкопенії. Частіше моніторування радять здійснювати у початковій фазі лікування та у пацієнтів із порушеною функцією нирок, супутнім колагеновим захворюванням (системним червоним вовчаком або склеродермією) або якщо пацієнти приймають інші препарати, які можуть викликати зміни картини крові.

*Кашель.*

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомляли про випадки кашлю. Характерно, що кашель є непродуктивним, персистуючим і проходить після припинення терапії. Можливість кашлю, викликаного інгібіторами АПФ, повинна розглядатися при здійсненні диференціальної діагностики кашлю.

Таблетки містять лактозу (кожна таблетка 2,5 мг містить 158,8 мг, 5 мг – 96,47 мг, 10 мг – 193,2 мг). Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом Лапп-лактази і порушеннями абсорбції глюкози-галактози не повинні застосовувати цей препарат.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад, симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть впливати на здатність пацієнта концентрувати увагу та на швидкість реакції особливо на початку лікування, або при переході з лікування іншими препаратами.

Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

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

#### **Протипоказані комбінації.**

Екстракорпоральні методи лікування, які ведуть до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація з певними високо потоковими мембранами (наприклад, поліакрилонітриловими), а також аферез ліпопротеїнів низької щільності з декстринсульфатом, внаслідок підвищеного ризику тяжких анафілактичних реакцій. Якщо потрібне таке лікування, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або іншого класу антигіпертензивних засобів.

#### **Нерекомендовані комбінації.**

*Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин):* може виникнути гіперкаліємія, тому потрібне ретельне моніторування рівня калію у плазмі крові.

#### **Застосовувати з обережністю.**

*Антигіпертензивні препарати (наприклад, діуретики) та інші засоби, які можуть знижувати рівень артеріального тиску (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, етанол, баклофен, альфузосин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин):* очікувати посилення гіпотензійного ефекту.

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізепротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект Хартилу:* рекомендується контроль артеріального тиску.

*Алопуринол, імуносупресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, які можуть змінити кількість клітин крові:* підвищена ймовірність гематологічних реакцій.

*Солі літію:* інгібітори АПФ зменшують екскрецію літію, і тому може підвищуватися ймовірність літєвої токсичності. Рекомендують контролювати рівень літію.

*Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін:* можливі гіпоглікемічні реакції. Рекомендують контроль рівня глюкози у крові.

*Нестероїдні протизапальні препарати і ацетилсаліцилова кислота:* очікується зниження антигіпертензивного ефекту Хартилу. Більше того, сумісне застосування інгібіторів АПФ і нестероїдних протизапальних засобів може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Їжа істотно не змінює абсорбцію препарату.

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

*Сіль.* Підвищене споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Хартилу®.

### **Фармакологічні властивості.**

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

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

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



У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект після одноразового прийому настає через 1-2 години після перорального застосування препарату. Максимальний ефект після одноразового прийому зазвичай досягається через 3-6 годин після перорального застосування. Антигіпертензивний ефект зберігається протягом 24 годин. Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом стає очевидним через 3-4 тижні. Показано, що антигіпертензивний ефект утримується при тривалій терапії протягом 2 років. Раптове припинення прийому раміприлу не призводить до швидкого і надмірного рикошетного підвищення артеріального тиску.

У доповнення до звичайної терапії діуретиками і, при необхідності, серцевими глікозидами, було показано, що раміприл ефективний у пацієнтів із II-IV функціональними класами NYHA. Препарат чинить сприятливі ефекти на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого шлуночків, загального периферичного опору судин, підвищення серцевого викиду і покращання серцевого індексу). Він також зменшує нейроендокринну активацію.

#### *Фармакокінетика.*

Абсорбція. Після перорального прийому раміприл швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту: пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом 1 години. На підставі виведення з сечею ступінь абсорбції становить принаймні 56 %, і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту після перорального призначення раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Пікові концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2-4 години після прийому препарату. В умовах застосування звичайних доз (1 раз на добу) рівноважна концентрація препарату у плазмі крові досягається на 4 день застосування препарату.

#### Розподіл.

Зв'язування раміприлу з білками крові становить приблизно 73 %, а раміприлату – 56 %.

Метаболізм. Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату, дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти і глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

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

Після прийому багаторазових доз раміприлу ефективний час напіввиведення, залежно від дози, становить 13-17 годин для доз 5-10 мг і довше для нижчих доз 1,25-2,5 мг. Різниця зумовлена насичуючою здатністю ензиму щодо зв'язування раміприлату.

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

Ниркова екскреція раміприлату знижена у пацієнтів із порушеною функцією нирок, і нирковий кліренс раміприлату пропорційно пов'язаний з кліренсом креатиніну. Це призводить до підвищення плазматичних концентрацій раміприлату, які знижуються повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

У пацієнтів із ураженням печінки метаболізм раміприлу до раміприлату сповільнений, що зумовлено зниженою активністю печінкових естераз, а рівні раміприлу у плазмі крові у цих пацієнтів були підвищені. Пікові концентрації раміприлату у цих пацієнтів, втім, не відрізнялися від таких в осіб із нормальною функцією печінки.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

**2,5 мг** – жовті або світло-жовті, пласкі овальні таблетки без оболонки, з фаскою, з можливою мармуровою поверхнею, з рискою на одній стороні та на боковій поверхні, з маркуванням R2 на другій, розміром 10,0x5,0 мм;

**5 мг** – світло-рожеві, пласкі овальні таблетки без оболонки, з фаскою, з можливою мармуровою поверхнею, з рискою на одній стороні та на боковій поверхні, з маркуванням

R3 на другій стороні, розміром 8,8x4,4 мм;

**10 мг** – білі або майже білі пласкі овалні таблетки без оболонки, з фаскою, з рисою на одній стороні та на боковій поверхні, з маркуванням R4 на другій стороні, розміром 11,0x 5,5 мм;

**Термін придатності.** 2 роки.

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ВAT Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

**Місцезнаходження.**

EGIS Pharmaceuticals PLC.

1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38,

HUNGARY.