

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### АМПРИЛ (AMPRIL )

#### Загальна характеристика:

*міжнародна назва:* ramipril;

*основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки 1,25 мг* – овальні, плоскі, без оболонки, білого або майже білого кольору;

*таблетки 2,5 мг* – овальні, плоскі, без оболонки, жовтого кольору;

*таблетки 5 мг* – овальні, плоскі, без оболонки, рожевого кольору;

*таблетки 10 мг* – овальні, плоскі, без оболонки, білого або майже білого кольору;

*склад:* 1 таблетка містить раміприлу 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* таблетки по 1,25 мг і 10 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат;

таблетки по 2,5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, заліза оксид жовтий (E172);

таблетки по 5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172).

**Форма випуску.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін–ангіотензивну систему. Інгібітори АПФ. Раміприл. Код АТС C09A A 05.

#### Фармакологічні властивості.

*Фармакодинаміка.* Раміприл є препаратом, який після всмоктування розпадається у печінці з утворенням раміприлату. Раміприлат – це потужний інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту з тривалою дією. Гальмування активності ангіотензин-перетворюючого ферменту призводить до зменшення концентрації ангіотензину II, збільшення концентрації реніну у плазмі, посилення ефекту брадикініну і до зниження секреції альдостерону. Останнє може викликати збільшення рівня калію у сироватці крові. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією гіпотензивний ефект раміприлу та його вплив на гемодинаміку обумовлені зниженням периферичного опору судин, що поступово зменшує артеріальний тиск. Частота серцевих скорочень здебільшого не змінюється. Протягом тривалого лікування відбувається зменшення гіпертрофії лівого шлуночка без впливу на функцію серця. Гіпотензивний ефект після прийому одноразової дози проявляється через 1-2 години після введення, досягає максимуму в межах 3–6 годин і триває протягом 24 годин.

Раміприл є також ефективним препаратом для лікування застійної серцевої недостатності. У пацієнтів з клінічними ознаками хронічної серцевої недостатності після інфаркту міокарда він зменшує ризик раптової смерті, прогресування серцевої недостатності, резистентної до лікування, і зменшує частоту госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

Препарат також знижує загальну смертність і потребу у проведенні реваскуляризації, а також затримує початок і прогресування застійної серцевої недостатності. Раміприл значно зменшує мікроальбумінурію і ризик розвинення нефропатії.

*Фармакокінетика.* Раміприл швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Абсорбція становить 50 - 60% і не залежить від їжі. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом 1 години. Період напіввиведення раміприлу становить 1 годину.

Раміприл розпадається у печінці. Основним метаболітом є раміприлат, потужність якого як інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту у 6 разів більша порівняно з раміприлом. Максимальна концентрація раміприлату в сироватці крові досягається через 2–4 години після введення, постійна концентрація у сироватці досягається через 4 дні.

Приблизно 73% раміприлу і 56% раміприлату зв'язується з білками сироватки крові.

Раміприл і раміприлат в основному виводяться із сечею (приблизно 60%), переважно у вигляді метаболітів, і менш ніж 2% від введеної дози виводиться у вигляді незміненого раміприлу.

Раміприлат виводиться у декілька стадій. Після введення раміприлу у терапевтичній дозі кінцевий період напіввиведення становить від 13 до 17 годин.

У пацієнтів з нирковою недостатністю уповільнюється виділення раміприлу, раміприлату та їх метаболітів, тому дозу необхідно корегувати залежно від функції нирок. У пацієнтів з печінковою недостатністю метаболічне перетворення раміприлу в раміприлат може уповільнюватись, що призводитиме до підвищення концентрації раміприлу в сироватці крові.

### **Показання для застосування.**

Лікування:

- артеріальної гіпертензії;
- застійної серцевої недостатності;
- хронічної серцевої недостатності після інфаркту міокарда;
- діабетичної або недіабетичної нефропатії.

Зменшення ризику інфаркту міокарду, інсульту та серцево-судинної смертності у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, в тому числі ішемічною хворобою серця (незалежно від наявності інфаркту міокарда в анамнезі), інсультом та захворюванням периферичних артерій.

### **Спосіб застосування та дози.**

Дозування і тривалість лікування визначають індивідуально.

*Лікування артеріальної гіпертензії:* Рекомендована початкова доза раміприлу для пацієнтів, які не приймають діуретики і в яких немає серцевої недостатності, становить 2,5 мг один раз на добу. Залежно від відповідної реакції на лікування дозу можна збільшувати вдвічі через кожні 1–2 тижні. Звичайна підтримуюча доза становить від 2,5 до 5 мг щодня, а максимальна добова доза – 10 мг.

Якщо пацієнт приймає діуретик, то його потрібно при можливості відмінити або принаймні зменшити дозу мінімум за три дні до початку лікування раміприлом.

Початкова доза раміприлу для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не припинили приймати сечогінний засіб до початку лікування, а також для пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю з порушенням функції нирок або без нього становить 1,25 мг один раз на добу. Лікування починають у лікарні під ретельним медичним наглядом.

*Лікування застійної серцевої недостатності:* рекомендована початкова доза раміприлу для пацієнтів зі стабільним станом, які приймають діуретики, становить 1,25 мг один раз на добу. Залежно від відповідної реакції на лікування дозу можна збільшувати вдвічі через кожні 1 – 2 тижні. Максимальна добова доза становить 10 мг.

Якщо пацієнт приймає діуретик у великій дозі, то цю дозу необхідно зменшити перед початком лікування раміприлом.

*Лікування після інфаркту міокарда:* лікування раміприлом можна розпочинати тільки у лікарні у період між третім і десятим днем після інфаркту. Рекомендована початкова доза раміприлу становить 2,5 мг двічі на добу (вранці і ввечері), а через 2 дні дозу збільшують до 5 мг двічі на добу (вранці і ввечері). Звичайна підтримуюча доза раміприлу становить від 2,5 до 5 мг двічі на добу.

Якщо пацієнт не переносить цю початкову дозу (наприклад, виникає гіпотензія), то її необхідно зменшити до 1,25 мг двічі на добу. Через 2 дні цю дозу можна знову збільшити до 2,5 мг двічі на добу, а протягом наступних двох днів можна збільшити дозу до 5 мг двічі на добу.

Якщо пацієнт не переносить збільшення дози до 2,5 мг двічі на добу, то лікування раміприлом необхідно припинити.

*Лікування нефропатії:* рекомендована початкова доза становить 1,25 мг один раз на добу. Цю дозу потрібно збільшувати через кожні 2–3 тижні залежно від переносимості препарату. Максимальна добова доза становить 5 мг один раз на добу.

*Зменшення ризику інфаркту міокарду, інсульту та серцево-судинної смертності:* рекомендована

початкова доза становить 1,25 мг один раз на добу. Залежно від відповідної реакції на лікування дозу необхідно поступово збільшувати. Рекомендовано збільшити дозу вдвічі через 1 – 2 тижні та ще раз 2 – 3 тижні збільшити дозу до звичайної підтримуючої дози 10 мг один раз на добу.

*При порушенні функції нирок:* для пацієнтів з кліренсом креатиніну > 0,5 мл/с (30 мл/хв.) не потрібно зменшувати дозу. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 0,5 мл/с (30 мл/хв.) початкова доза повинна становити 1,25 мг, а максимальна добова доза – 5 мг.

*При порушенні функції печінки:* початкова доза раміприлу становить 1,25 мг один раз на добу, а максимальна добова доза – 2,5 мг.

Застосування раміприлу у дітей не вивчалось, тому цей препарат не рекомендується застосовувати при їх лікуванні.

Пацієнти повинні ковтати таблетку цілою, запиваючи достатньою кількістю рідини. Таблетки можна приймати до, під час або після їжі.

**Побічна дія.** Можлива поява таких побічних ефектів:

*Серцево-судинна і нервова системи:* артеріальна гіпотензія.

У поодиноких випадках можуть з'явитися головний біль, порушення рівноваги, тахікардія, слабкість, сонливість, запаморочення або уповільнення реакцій.

Іноді можуть виникати периферичні набряки, припливи крові до обличчя, дзвін у вухах, втомлюваність, нервозність, депресія, тремор, неспокій, порушення зору, розлади сну, сплутаність свідомості, тривожність, пальпітація, порушення слуху, сонливість, порушення ортостатичної регуляції, можливі стенокардія, порушення ритму серця і непритомність.

У поодиноких випадках можуть виникати такі ефекти: мозкова ішемія, транзиторний ішемічний напад, ішемічний інсульт, феномен Рейно або парестезія.

*Сечовидільна система:* у дуже рідких випадках (особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок або які приймають діуретики) – тимчасове порушення функції нирок, яке супроводжується підвищенням концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові. Рідко відбувається збільшення концентрації калію у сироватці крові. У поодиноких випадках може зменшуватись рівень натрію у сироватці крові, може посилитись існуюча протеїнурія.

*Система дихання:* часто виникає сухий (непродуктивний) і подразнювальний кашель. Іноді може виникати нежить, синусит, бронхіт, бронхоспазм і задишка.

Дуже рідко розвивається ангіоневротичний набряк.

*Шкіра:* висип, свербіж або кропив'янка.

У поодиноких випадках можуть розвиватись наступні реакції: макулопапульозні висипи, пухирчатка, загострення псоріазу, псоріазиформна, пемфігоїдна або ліхеноїдна енантема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, алопеція, оніхолізіс або фотосенсибілізація.

Під час лікування інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту збільшується вірогідність і вираженість анафілактичних / анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Мабуть, цей ефект може проявлятися і по відношенню до інших алергенів.

*Шлунково-кишковий тракт:* іноді виникає нудота, збільшується активність печінкових ферментів та/або білірубину у сироватці крові і розвивається жовтяниця (холестатична жовтяниця). Рідко виникає сухість у роті, запалення язика, запальні реакції у порожнині рота і шлунково-кишковому тракті, біль у шлунку, диспепсія, запор, пронос і блювання, а також збільшення рівнів панкреатичних ферментів.

Під час лікування інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту відзначались поодинокі випадки появи синдрому, який починається з холестатичної жовтяниці і прогресує до некрозу печінки.

Спостерігались поодинокі випадки дисфункції печінки (включаючи гостру печінкову недостатність), гепатит, панкреатит і кишкова непрохідність.

*Клітини крові:* гіпогемоглобінемія або нейтропенія, еритроцитопенія і тромбоцитопенія.

В окремих випадках може розвиватись агранулоцитоз, панцитопенія і пригнічення функції кісткового мозку.

У поодиноких випадках може виникати гемолітична анемія.

*Інші небажані ефекти:* іноді виникали кон'юнктивіт або (рідко) м'язові судоми, зниження лібідо, втрата апетиту, порушення відчуттів запаху і смаку (наприклад, металевий присмак), а також часткова та іноді навіть повна втрата смаку.

В окремих випадках можуть виникати васкуліт, біль у м'язах або суглобах, підвищення температури тіла, еозинofilія або збільшення титру антиядерних антитіл (ANA).

### **Протипоказання.**

Амприл протипоказаний у таких випадках:

- підвищена чутливість до раміприлу або будь-якої іншої речовини, що входить до складу цього препарату, а також до інших інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту;
- наявність ангіоневротичного набряку в анамнезі;
- гемодинамічно значущий стеноз ниркової артерії;
- гіпотензія або нестабільна гемодинаміка;
- вагітність та лактація.

### **Передозування.**

Симптомами передозування є артеріальна гіпотензія, шок, брадикардія, порушення електролітного балансу і ниркова недостатність.

При появі гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення, голову покласти на низьку подушку, а ноги підняти. При необхідності рекомендується збільшити об'єм плазми вливанням 0,9 % розчину NaCl. Після прийому великої кількості таблеток рекомендується провести промивання шлунка і ввести адсорбенти і сульфат натрію (в перші 30 хв., якщо це можливо). Необхідно ретельно контролювати артеріальний тиск, функцію нирок і рівень калію у сироватці крові. При гіпотензії, крім компенсації об'єму і солей, можна ввести агоніст  $\alpha$ 1-адренергічних рецепторів (наприклад, норадреналін, допамін) і ангіотензин II (ангіотензину амід). Ефективність діалізу при лікуванні інтоксикації не була доведена.

### **Особливості застосування.**

На початку лікування необхідно перевіряти функцію нирок. Спостереження за функцією нирок необхідно здійснювати під час лікування, особливо у пацієнтів з порушенням функціональної активності нирок, з серцевою недостатністю, стенозом ниркових артерій або артерії єдиної нирки, а також у пацієнтів, яким провели трансплантацію нирки. Ризик появи реакцій підвищеної чутливості, алергічних (анафілактичних) реакцій збільшується у пацієнтів, яким разом з лікуванням інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту проводиться гемодіаліз при застосуванні поліакрилонітрилових мембран.

Якщо потрібен гемодіаліз, пацієнта спочатку необхідно перевести на препарат з іншої групи, який підходить для даного показання, або необхідно застосовувати інший тип мембран у діалізаторі.

Подібні реакції спостерігались протягом лікування за допомогою аферезу ліпопротеїнів низької щільності з сульфатом декстрану, тому цей метод лікування не рекомендується застосовувати для пацієнтів, які приймають інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту.

Протягом лікування раміприлом збільшення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові може також відбуватись і у пацієнтів з нормальною функцією нирок, особливо, якщо вони приймають сечогінні засоби. У такому разі лікування можна продовжувати при введенні меншої дози раміприлу або припинити застосування цього препарату. У пацієнтів з порушеною функцією нирок збільшується ризик розвитку гіперкаліємії.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки метаболізм раміприлу і утворення активного метаболіту може уповільнюватись через зменшення активності печінкових естераз.

Після початку застосування раміприлу пацієнтами з неускладненою гіпертензією іноді може розвиватись симптоматична гіпотензія.

Пацієнти з високим ризиком гіпотензії:

- пацієнти із серцевою недостатністю; лікування слід починати із застосування найменшої дози раміприлу (1,25 мг);
- пацієнти, які приймають діуретичні засоби; якщо не можна припинити лікування діуретиками чи зменшити їх дозу, то застосування раміприлу слід розпочинати з найменшої дози (1,25 мг);

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

• пацієнти з гіповолемією або втратою солей, а також пацієнти, у яких може виникнути такий дефіцит через недостатнє споживання рідини, недостатнє споживання солей, через діарею, блювання або сильне потіння в умовах недостатньої компенсації солей і рідини. Тому перед початком лікування необхідно усунути дегідратацію, гіповолемію та/або втрату солей, але якщо ці стани стають клінічно значущими, лікування раміприлом можна починати та/або продовжувати при застосуванні найменшої дози (1,25 мг) та під ретельним медичним наглядом.

При появі гіпотензії пацієнта слід перевести у горизонтальне положення на низьку подушку і провести корекцію об'єму плазми. Після нормалізації артеріального тиску і об'єму плазми пацієнти здебільшого добре переносять подальші дози раміприлу.

У пацієнтів після великої операції та пацієнтів, яким вводили гіпотензивний препарат під час наркозу, раміприл може блокувати утворення ангіотензину II через компенсаторне вивільнення реніну. Гіпотензію, яка, на думку лікаря, виникла через цей механізм, можна усунути збільшенням об'єму рідини.

На початку і протягом лікування необхідно перевіряти кількість лейкоцитів для виявлення можливої нейтропенії / агранулоцитозу. Частий контроль необхідно здійснювати для пацієнтів з нирковою недостатністю, супутнім захворюванням сполучної тканини (наприклад, червоний вовчак або склеродермія), а також для пацієнтів, які одночасно приймають інші ліки, що здатні змінювати кількість клітин крові. Аналіз крові необхідно також робити при появі клінічних симптомів і ознак нейтропенії / агранулоцитозу, а також ознак збільшення тенденції до кровотечі.

У пацієнтів з гіпертензією іноді під час лікування раміприлом відбувалось збільшення рівня калію у сироватці крові.

Раміприл може посилювати дію алкоголю. Збільшення вживання солі з їжею може зменшувати гіпотензивний ефект раміприлу.

При застосуванні інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту під час проведення десенсибілізуючого лікування за допомогою осиної або бджолоїної отрути може розвинути анафілактична реакція (наприклад, гіпотензія, диспное, блювання, шкірний висип). Реакції підвищеної чутливості можуть також з'явитись від укусів бджіл, ос. Якщо потрібно провести десенсибілізуюче лікування за допомогою осиної або бджолоїної отрути, то застосування інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту необхідно припинити і продовжити лікування відповідними препаратами іншої групи.

*Вагітність і лактація.*

Раміприл протипоказаний у період вагітності і лактації.

*Вплив на психофізичні здібності.*

Деякі побічні ефекти (певні симптоми зниження артеріального тиску, наприклад, запаморочення) можуть впливати на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Пацієнтам необхідно порадити, щоб вони не сідали за кермо і не працювали з небезпечними механічними засобами, доки не переконаються у тому, що вони нормально реагують на лікування.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

При одночасному введенні раміприлу та інших гіпотензивних засобів (наприклад, діуретиків) або інших препаратів, які знижують артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики), може посилюватись гіпотензивний ефект раміприлу.

Одночасне введення раміприлу і препаратів калію або калій-зберігаючих діуретиків може виникати гіперкаліємія. Тому при паралельному застосуванні цих препаратів необхідно ретельно контролювати рівень калію у сироватці крові.

Вазопресорні симпатоміметики (наприклад, адреналін, норадреналін) можуть зменшувати гіпотензивний ефект раміприлу, тому при одночасному застосуванні цих препаратів необхідно з особливою ретельністю контролювати артеріальний тиск.

Одночасне введення раміприлу і алопуринолу, імунодепресантів, кортикостероїдів, прокаїнаміду, цитостатиків або інших препаратів, здатних змінювати кількість клітин крові, збільшує вірогідність зміни кількості клітин крові.

Інші інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту можуть зменшувати виділення літію і тим

самим призводити до підвищення його рівня у сироватці крові з ризиком появи ефектів токсичності. Тому при супутньому застосуванні препарату літію та раміприлу необхідно контролювати рівень літію. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту можуть посилювати ефект антидіабетичних засобів (наприклад, інсуліну або похідних сульфонілсечовини), що може в окремих випадках викликати гіпоглікемію. Тому на початку такого супутнього лікування необхідно з особливою ретельністю контролювати рівень цукру в крові.

Одночасне введення раміприлу і деяких нестероїдних протизапальних препаратів (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти або індометацину) може зменшувати гіпотензивний ефект раміприлу. Крім того, паралельне введення цих препаратів може викликати гіперкаліємію та збільшити ризик порушення функції нирок.

Одночасне введення раміприлу і гепарину може викликати гіперкаліємію.

**Умови та термін зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в захищеному від вологи місці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Термін придатності.**

Таблетки по 1,25 мг – 2 роки.

Таблетки по 2,5 мг, 5 мг і 10 мг – 3 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** Таблетки по 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг і 10 мг № 10, № 14 (7x2), № 28 (7x4), № 30 (10x3), № 56 (7x8), № 60 (10x6), № 84 (7x12), № 90 (10x9), № 98 (7x14) у блістерах та картонній коробці.

**Виробник** КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

**Адреса.** Словенія, 8501 Ново место, Шмар'єшка цеста, 6.