

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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 5 мг або 10 мг;

*допоміжна речовина:* крохмаль прежелатинізований.

**Лікарська форма.** Капсули.

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

Код АТС C09A A05.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з:
  - вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
  - діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.
- 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  $\geq$  г на добу.
- Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.
- Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності 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.**

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 кістково-мозкового кровотворення; гіперкаліємія, трансплантація нирки, ниркова недостатність, гіпонатріємія (ризик дегідратації, артеріальної гіпотензії, ниркової недостатності), печінкова недостатність, первинний гіперальдостеронізм.

Період вагітності (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 Кардиприлу 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 Кардиприлу 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.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат для перорального застосування.

Препарат Кардиприл рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки Кардиприл слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

### ***Дорослі.***

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

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

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

**Початкова доза.** Лікування препаратом Кардиприл слід розпочинати поступово, починаючи 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 препаратом Кардиприл становить 10 мг на добу. Як правило, препарат приймають 1 раз на добу.

Також дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

### **Профілактика серцево-судинних захворювань.**

**Початкова доза.** Рекомендована початкова доза препаратом Кардиприл 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 дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

### **Лікування захворювання нирок:**

#### **У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією**

**Початкова доза.** Рекомендована початкова доза препаратом Кардиприл 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 збільшують. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

Також дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

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

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

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

Також дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

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

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Кардиприл 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 збільшують. 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 препарату Кардиприл титрують шляхом її подвоєння через кожні 1-2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розподілити дозу на 2 прийоми.

Також дивіться 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, призначають 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 дивіться наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики.

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу підвищують 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 розподіляють 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 гемодіалізіри 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 декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

*Пацієнти з порушенням функції печінки* Лікування препаратом Кардиприл 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 ймовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг раміприлу (застосовувати у відповідному дозуванні).

### ***Побічні реакції.***

Оскільки Кардиприл 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.

*Серцеві розлади:* ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки.

*Розлади 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.

*Розлади 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.

*Розлади з боку органів зору:* порушення зору, включаючи нечіткість зору; кон'юнктивіт.

*Розлади з боку органів слуху та лабіринту:* порушення слуху, дзвін у вухах.

*Розлади з боку дихальної системи:* непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка; бронхоспазм, у тому числі загострення астми; закладеність носа.

*Розлади 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.

*Розлади 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.

*Розлади 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; екзофіліативний 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.

*Розлади 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.

*Судинні розлади:* артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; відчуття припливів; стеноз судин, гіперфузія, васкуліт; феномен Рейно.

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

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

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

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

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

### ***Передозування.***

***Симптоми.*** Передозування може спричинити надмірне розширення периферичних судин (з вираженою 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.

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

#### ***Вагітність.***

У період вагітності протипоказано приймати Кардиприл (див. розділ «Протипоказання»). Таким чином, перед початком прийому препарату жінок репродуктивного віку слід обстежити для виключення можливої вагітності. Під час прийому Кардиприлу жінкам репродуктивного віку слід користуватися надійними засобами контрацепції. Якщо пацієнтка бажає завагітніти, слід припинити застосування препарату та замінити його будь-яким іншим лікарським засобом (за винятком інгібіторів АПФ). Якщо лікування інгібіторами АПФ не можна припинити, слід запобігати вагітності. У випадку, коли під час лікування Кардиприлом підтверджено вагітність, слід якнайшвидше перейти (під наглядом лікаря) на альтернативний терапевтичний засіб (за винятком інгібіторів АПФ), який становить менший ризик для плода.

#### ***Годування груддю.***

Через брак інформації щодо застосування раміприлу під час 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 вигодовуванні новонароджених або недоношених немовлят.

### ***Діти.***

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

### ***Особливості застосування.***

Кардиприл 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 препарату Кардиприл 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 препарату Кардиприл 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 проводять контроль ЕКГ та артеріального тиску. У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату Кардиприл 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 і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Кардиприл.

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 приймання 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 виявляти особливу обережність. Такі хворі мають ризик несподіваного значного зниження артеріального тиску та погіршення ниркової функції в результаті інгібування АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній діуретик призначаються вперше або вперше у вищій дозі. На початку отримання препарату або при збільшенні дози слід проводити ретельний контроль артеріального тиску доти, доки 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 злякливою 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 виявляти 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 із зниженою нирковою функцією.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи препара Кардиприл, 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»).

*Гематологічний моніторинг.*

Рекомендується здійснювати моніторинг кількості лейкоцитів з метою вчасного виявлення можливої лейкопенії. Частіший контроль рекомендований на початковій фазі лікування пацієнтів із зниженою нирковою функцією, із супутньою колагеновою хворобою (наприклад червоний вовчак чи склеродермія) або тих, хто лікувався іншими препаратами, які можуть умовити зміни картини крові. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії і 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 обумовлено 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.

***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 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 Кардиприл. Після прийому першої дози або подальшого підвищення дози не бажано керувати транспортним засобом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

### ***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 гемодіалізація із застосуванням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембрани з поліакрилонітрилу) і LDL-аферез із застосуванням декстрини сульфату – з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактичних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншої діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Комбіноване застосування препарату Кардиприл із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або помірно тяжкими порушеннями функції нирок і не рекомендоване іншим категоріям пацієнтів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### Комбінації, що вимагають запобіжних заходів.

#### *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 препаративдатні 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 Кардиприлу. Крім 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. Кардиприл може підсилювати 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.

### **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 вазодилатора 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 гіпертензією, у яких концентрація реніну у плазмі крові є низькою. Середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ у хворих негроїдної раси (зазвичай, у популяції з 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 36 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 внаслідок 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 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 смерті (на 26 %). Крім того, раміприл зменшує загальну смертність і виникнення потреби в реваскуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії загальної популяції і хворих на діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігались у пацієнтів як з 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 в 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 в перші 24 години.

Приблизно 80-90 % метаболітів у сечі та жовчі припадає на раміприлат або метаболіти раміприлату.

Раміприл глюкоронід і раміприл дикетопіперазин складають 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 шлях 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 відбувається за декілька фаз. Напівперіод початкової фази розподілу та елімінації становить близько 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 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 5 моль/л, а час напівдисоціації раміприлату з АПФ – 10,7 години, що свідчить про його високу активність.

Зв'язування раміприлу і раміприлату з білками сироватки складає 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 раз на добу протягом 2 тижнів у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю значної акумуляції раміприлу і раміприлату не спостерігалось.

## **Фармацевтичні характеристики.**

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

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

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

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці 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.**

*Юридична адреса:*

7/1, Корпорейт Парк, Сіон-Тромбай Род, Чембур, Мумбай – 400071, Індія.

*Адреса виробничої ділянки:* Е-28, М.І.Д.С. Індустріальний район, Талоджа, Мумбаї 410208, Індія; Р-662, Т.Т.С., Індустріальний район, Рабале, Наві Мумбаї 400701, Індія.

**Заявник.**

Ананта Медікеар Лтд.

**Місцезнаходження.**

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