

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**

28.04.2021 № 832

**Реєстраційне посвідчення**

№ UA18731/01/01

UA18731/01/02

UA18731/01/03

UA18731/01/04

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Рамітон А**

**Склад:**

*діючі речовини:* ramipril, amlodipine;

1 капсула містить 5 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,934 мг амлодипіну бесилату) або 10 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,934 мг амлодипіну бесилату), або 5 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,868 мг амлодипіну бесилату), або 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,868 мг амлодипіну бесилату);

*допоміжні речовини:*

капсули по 5 мг/5 мг або по 5 мг/10 мг або по 10 мг/5 мг: целюлоза мікрокристалічна; кальцію гідрофосфат безводний; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; крохмаль кукурудзяний прежелатинізований низької вологості; натрію крохмальгліколят (тип А); натрію стеарилфумарат; заліза оксид червоний (Е 172); титану діоксид (Е 171); желатин;  
капсули по 10 мг/10 мг: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат безводний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований з низьким вмістом води, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію стеарилфумарат, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин.

**Лікарська форма.** Капсули тверді.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Капсули тверді 5 мг/5 мг: тверді желатинові капсули, розмір № 1; кришка: непрозора, рожевого кольору; корпус: непрозорий, білого кольору; вміст капсул: порошок білого або майже білого кольору.

Капсули тверді 5 мг/10 мг: тверді желатинові капсули, розмір № 1; кришка: непрозора, червоно-коричневого кольору; корпус: непрозорий, білого кольору; вміст капсул: порошок білого або майже білого кольору.

Капсули тверді 10 мг/5 мг: тверді желатинові капсули, розмір № 1; кришка: непрозора, темно-рожевого кольору; корпус: непрозорий, білого кольору; вміст капсул: порошок білого або майже білого кольору.

Капсули тверді 10 мг/10 мг: тверді желатинові капсули, розмір № 1; кришка: непрозора, коричневого кольору; корпус: непрозорий, білого кольору; вміст капсул: порошок білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані лікарські засоби інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипін. Код АТХ C09BB07.

**ОРИГІНАЛ**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



## **Фармакологічні властивості.**

### **Фармакодинаміка.**

#### **Механізм дії раміприлу.**

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, пригнічує ензим дипептидилкарбоксипептидазу (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей ензим каталізує перетворення ангіотензину I в активну вазоконстрикторну субстанцію ангіотензин II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та пригнічення розпаду брадикініну призводять до вазодилатації.

Оскільки ангіотензин II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат сприяє зменшенню секреції альдостерону. Середній показник відповіді на монотерапію інгібіторами АПФ був нижчим у чорношкірих пацієнтів (африканців) з артеріальною гіпертензією (як правило, з низьким рівнем реніну), ніж у білошкірих пацієнтів.

#### **Фармакодинамічна дія.**

Застосування раміприлу спричиняє виражене зниження периферичного опору артерій. Загалом істотних змін ниркового плазматокую і швидкості клубочкової фільтрації не спостерігалось. Застосування раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження рівня артеріального тиску у горизонтальному і вертикальному положеннях без компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень. У більшості пацієнтів початок антигіпертензивної дії одноразової дози раміприлу настає через 1–2 години після перорального застосування лікарського засобу. 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 проявляється через 3–4 тижні. Показано, що антигіпертензивний ефект при тривалій терапії утримується протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не призводить до швидкого і надмірного рикошетного підвищення артеріального тиску.

#### **Клінічна ефективність та безпека.**

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

Було проведено превентивне плацебо-контрольоване дослідження (дослідження HOPE) за участю понад 9200 пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували раміприл. У цьому дослідженні брали участь пацієнти з високим ризиком виникнення серцево-судинного захворювання після перенесеного атеротромботичного серцево-судинного захворювання (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту або захворювання периферичних судин) або пацієнти з цукровим діабетом, які мали принаймні ще один додатковий фактор ризику (документально підтверджена мікроальбумінурія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності або паління).

Це дослідження продемонструвало, що раміприл статистично достовірно зменшує частоту виникнення інфаркту міокарда, серцево-судинної смерті та інсульту при застосуванні як окремо, так і в комбінації (первинна комбінована кінцева точка).

##### **Дослідження HOPE: основні результати**

Показник	Раміприл	Плацебо	Відносний ризик (95 % довірчий інтервал)	Значення р
	%	%		
Усі пацієнти	n = 4,645	n = 4,652		
Первинна комбінована кінцева точка	14	17,8	0,78 (0,7–0,86)	< 0,001
Інфаркт міокарда	9,9	12,3	0,80 (0,7–0,9)	< 0,001
Серцево-судинна смерть	6,1	8,1	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



Інсульт	3,4	4,9	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001
Вторинні кінцеві точки				
Смерть із будь-якої причини	10,4	12,2	0,84 (0,75–0,95)	0,005
Потреба у реваскуляризації	16,0	18,3	0,85 (0,77–0,94)	0,002
Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії	12,1	12,3	0,98 (0,87–1,1)	не достовірно
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	3,2	3,5	0,88 (0,7–1,1)	0,25
Ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом	6,4	7,6	0,84 (0,72–0,98)	0,03

У процесі дослідження MICRO-HOPE, проведення якого було попередньо заплановано в рамках дослідження HOPE, вивчався ефект, що виникав при додаванні раміприлу в дозі 10 мг до наявної схеми лікування порівняно з плацебо у 3577 пацієнтів віком від 55 років (верхнього вікового обмеження не було) з нормальним або підвищеним артеріальним тиском, більшість із яких хворіла на цукровий діабет 2-го типу (і мала щонайменше один фактор серцево-судинного ризику).

Результати первинного аналізу продемонстрували, що у 117 (6,5 %) учасників дослідження, які отримували раміприл, та у 149 (8,4 %) учасників, які отримували плацебо, розвинулася виражена нефропатія, що відповідає відносному зниженню ризику на 24 %; 95 % ДІ [3–40],  $p = 0,027$ .

#### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

У двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (дослідження впливу телмісартану як монотерапії та у комбінації з раміприлом на загальну кінцеву точку) і VA NEPHRON-D (дослідження нефропатії при цукровому діабеті, спонсовано Міністерством зі справ ветеранів)] вивчалася застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводилося за участю пацієнтів із серцево-судинними чи цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або з цукровим діабетом 2-го типу із супутніми ознаками ураження органів-мішеней. У дослідженні VA NEPHRON-D взяли участь пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали значущих переваг комбінованої терапії щодо ниркових і/або серцево-судинних наслідків та смертності, тоді як при цьому спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності і/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на подібні фармакодинамічні характеристики зазначених препаратів, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Отже, інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам із діабетичною нефропатією.

У дослідженні ALTITUDE (дослідження впливу аліскірену на стан пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з використанням серцево-судинних та ниркових кінцевих точок) оцінювали переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома патологіями. Це дослідження було завершено достроково через підвищення ризику небажаних клінічних наслідків. У групі прийому аліскірену, порівняно з групою прийому плацебо, було відмічено більшу частоту летальних випадків через серцево-судинні захворювання та інсульт, а також підвищення частоти серйозних небажаних явищ (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і дисфункція нирок).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
Зреєстраційного досьє



- 7 -

### Педіатрична популяція.

У процесі рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження за участю 244 педіатричних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (у 73 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія) віком 6–16 років учасники отримували низькі, середні або високі дози раміприлу з метою досягнення у них плазмових концентрацій раміприлату, які відповідають діапазону доз для дорослих 1,25 мг; 5 мг та 20 мг з розрахунку за масою тіла. Через 4 тижні було виявлено, що раміприл неефективний щодо кінцевої точки – зниження систолічного артеріального тиску, однак він знижує діастолічний тиск при застосуванні найвищої дози досліджуваного діапазону. Було показано, що як середні, так і високі дози раміприлу знижують систолічний і діастолічний артеріальний тиск на статистично значущу величину у дітей із підтвердженою артеріальною гіпертензією.

Такого ефекту не спостерігалось у процесі 4-тижневого рандомізованого подвійного сліпого дослідження з підвищенням дози, де оцінювався ефект відміни лікарського засобу і в якому взяли участь 218 педіатричних пацієнтів віком 6–16 років (у 75 % з яких була первинна артеріальна гіпертензія). У процесі цього дослідження після відміни препарату спостерігалось помірне рикошетне підвищення як діастолічного, так і систолічного артеріального тиску, проте воно не було статистично значущим для повернення тиску до вихідного рівня в усіх групах доз досліджуваного діапазону раміприлу [низькі дози (0,625–2,5 мг), середні дози (2,5–10 мг) або високі дози (5–20 мг)] з розрахунку за масою тіла. В досліджуваній педіатричній популяції раміприл не виявляв лінійного дозозалежного ефекту.

### Механізм дії амлодипіну.

Амлодипін пригнічує трансмембранний потік іонів кальцію у клітинах серця та гладких м'язах судин (повільний блокатор кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію).

Механізм антигіпертензивної дії зумовлений прямим релаксаційним впливом амлодипіну на гладкі м'язи судин, що сприяє зниженню системного периферичного судинного опору. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін усуває стенокардію, до кінця не з'ясований, але він може мати такі дві дії:

- 1) амлодипін розширює периферичні артерії, зменшуючи таким чином загальний периферичний опір (після навантаження). Оскільки він не спричиняє рефлекторної тахікардії, споживання міокардом енергії і потреба в кисні буде зменшуватися;
- 2) завдяки описаному механізму дії амлодипін збільшує надходження кисню до міокарда навіть у разі спазму коронарних артерій (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

### Фармакодинамічні властивості.

У хворих на артеріальну гіпертензію разова доза амлодипіну забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин у положенні як лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої артеріальної гіпотензії.

У хворих на стенокардію застосування амлодипіну 1 раз на добу продовжує загальний час можливого фізичного навантаження, затримує початок нападу стенокардії та продовжує час до істотного пригнічення сегмента ST, знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у таблетках гліцерилтринірату.

Амлодипін не проявляє несприятливого впливу на обмін речовин та ліпіди плазми крові, тому він придатний для лікування хворих на бронхіальну астму, цукровий діабет і подагру.

### Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю

У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE-2) у пацієнтів із серцевою недостатністю класів III та IV за класифікацією NYHA без клінічних симптомів або об'єктивних результатів, що свідчать про ішемічну хворобу, які отримують стабільні дози інгібіторів АПФ, наперстянки та діуретиків, амлодипін не впливав на загальну серцево-судинну смертність. У цій же популяції амлодипін асоціювався зі збільшенням повідомлень про набряк легенів.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



### Лікування для попередження серцевого нападу (ALLHAT)

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе дослідження захворюваності та смертності «Дослідження антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії попередження серцевого нападу» (ALLHAT) для порівняння новіших методів лікування: амлодипін 2,5–10 мг/добу (блокатор кальцієвих каналів) або лізиноприл 10–40 мг/добу (інгібітор АПФ) як терапії першої лінії до терапії тiazидним діуретиком хлорталідоном 12,5–25 мг/добу при легкій та помірній гіпертензії.

Загалом 33 357 пацієнтів із гіпертонічною хворобою віком від 55 років були рандомізовані та спостерігались у середньому 4,9 року. У пацієнтів був принаймні один додатковий фактор ризику ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема попередній інфаркт міокарда або інсульт (> 6 місяців до зарахування) або документально підтверджені інші атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (загалом 51,5 %), цукровий діабет 2-го типу (36,1 %), ліпопротеїни високої щільності < 35 мг/дл (11,6 %), гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за допомогою електрокардіограми або ехокардіографії (20,9 %), поточне куріння сигарет (21,9 %).

Первинною кінцевою точкою була ІХС із летальним наслідком або нефатальний інфаркт міокарда. Не було суттєвої різниці в первинній кінцевій точці між терапією амлодипіном та терапією хлорталідоном: відношення ризиків (ВР) становило 0,98, 95 % ДІ (0,90–1,07),  $p = 0,65$ . Серед вторинних кінцевих точок частота серцевої недостатності (компонент складеної комбінованої серцево-судинної кінцевої точки) була значно вищою в групі амлодипіну порівняно з групою хлорталідону (10,2 % проти 7,7 %, ВР 1,38, 95 % ДІ [1,25–1,52]  $p < 0,001$ ). Однак суттєвої різниці у смертності з усіх причин між терапією амлодипіном та терапією хлорталідоном не було. ВР 0,96, 95 % ДІ [0,89–1,02]  $p = 0,20$ .

### Педіатричне населення (віком від 6 років)

У дослідженні, в якому брали участь 268 дітей віком 6–17 років із переважно вторинною гіпертензією, порівняння дози 2,5 мг та 5,0 мг амлодипіну з плацебо показало, що обидві дози знижували систолічний артеріальний тиск значно більше, ніж плацебо. Різниця між двома дозами не була статистично значущою.

Довгострокові ефекти амлодипіну на ріст, статеве дозрівання та загальний розвиток не вивчалися. Довгострокова ефективність терапії амлодипіном в дитячому віці для зменшення серцево-судинної захворюваності та смертності у дорослому віці також не встановлена.

### Фармакокінетика.

#### Раміприл.

#### Абсорбція.

Після перорального прийому раміприл швидко абсорбується з травного тракту: максимальна концентрація раміприлу у плазмі крові досягається протягом 1 години. Враховуючи виведення раміприлу з сечею, ступінь абсорбції становить принаймні 56 %, і на нього істотно не впливає наявність їжі у травному тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальна концентрація у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягається через 2–4 години після прийому раміприлу. Рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові в умовах застосування звичайних доз (1 раз на добу) досягається на 4 день лікування.

#### 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 здійснюється переважно нирками.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається в декілька фаз. Завдяки

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



потужному насичувальному зв'язуванню з АПФ і повільній дисоціації з ензиму раміприлат характеризується пролонгованою термінальною фазою елімінації при дуже низьких концентраціях у плазмі крові.

Після прийому багаторазових доз раміприлу ефективний період напіввиведення раміприлату становить 13–17 годин після прийому дози 5–10 мг і довший після прийому нижчих доз 1,25–2,5 мг. Різниця зумовлена насичувальною здатністю ензиму зв'язуватися з раміприлатом.

Після прийому одноразової пероральної дози раміприл і його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Однак ефект багаторазових доз невідомий.

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок.*

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

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки.*

У пацієнтів з порушенням функції печінки метаболізм раміприлу до раміприлату сповільнений, що зумовлено зниженою активністю печінкових естераз, а рівні раміприлу у плазмі крові у цих пацієнтів підвищені. Однак максимальна концентрація раміприлату у цих пацієнтів не відрізнялася від такої в осіб з нормальною функцією печінки.

#### *Годування груддю.*

Після перорального застосування одноразової дози 10 мг раміприлу його рівень у грудному молоці не визначався. Однак ефект при багаторазовому застосуванні невідомий.

#### *Педіатрична популяція.*

Фармакокінетичний профіль раміприлу досліджувався у 30 пацієнтів педіатричної популяції з артеріальною гіпертензією, вік яких становив 2–16 років, а маса тіла > 10 кг. Після застосування доз від 0,05 до 0,2 мг/кг раміприл швидко та у значній мірі метаболізувався до раміприлату. Максимальна концентрація раміприлату в плазмі крові досягалася через 2–3 години. Кліренс раміприлату у значній мірі корелював з логарифмом маси тіла ( $p < 0,01$ ), а також із дозою препарату ( $p < 0,001$ ). Кліренс та об'єм розподілу збільшувалися прямопропорційно віку дітей у кожній групі дозування. При застосуванні дози 0,05 мг/кг у дітей було досягнуто рівнів експозиції, які були порівнянними з експозицією у дорослих при застосуванні дози 5 мг раміприлу. В результаті застосування дози 0,2 мг/кг у дітей досягалися рівні експозиції, які були вищими, ніж при застосуванні максимальної рекомендованої дози 10 мг/добу у дорослих.

#### Амлодипін.

##### *Абсорбція.*

Після прийому всередину амлодипін майже повністю всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 6–12 годин після прийому. Прийом їжі не впливає на біодоступність лікарського засобу. Абсолютна біодоступність становить 64–80 %.

##### *Розподіл.*

Об'єм розподілу становить 21 л/кг маси тіла. Рівноважна концентрація у плазмі крові (5–15 нг/мл) досягається протягом 7–8 днів застосування лікарського засобу. У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що приблизно 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

##### *Метаболізм і виведення.*

Амлодипін активно метаболізується у печінці (майже 90 %) до неактивних похідних піридину.

10 % вихідної сполуки і 60 % неактивних метаболітів виводиться із сечею, 20–25 % – з фекаліями.

Зниження концентрації у плазмі крові має двофазний характер. Кінцевий період напіввиведення із плазми крові становить близько 35–50 годин з урахуванням прийому лікарського засобу 1 раз на добу.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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

*Застосування особам літнього віку.*

Час, необхідний для досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові, однаковий як у пацієнтів літнього віку, так і в молодших пацієнтів. У людей літнього віку спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення площі під кривою «концентрація–час» (AUC) та періоду напіввиведення. Було зареєстровано збільшення AUC та періоду напіввиведення лікарського засобу у хворих із застійною серцевою недостатністю.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.*

Амлодипін інтенсивно метаболізується в неактивні метаболіти. 10 % від початкової сполуки виводиться у незміненому вигляді із сечею. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не пов'язані зі ступенем порушення функції нирок. Цих пацієнтів можна лікувати за допомогою звичайної дози амлодипіну. Амлодипін не піддається діалізу.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

Інформація щодо застосування амлодипіну пацієнтам із порушенням функції печінки дуже обмежена. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення тривалості періоду напіврозпаду та до збільшення AUC приблизно на 40–60 %.

*Педіатрична популяція.*

Дослідження фармакокінетики проводили з участю 74 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 12 до 17 років (також 34 пацієнти віком від 6 до 12 років та 28 пацієнтів віком від 13 до 17 років), які отримували амлодипін у дозах 1,25–20 мг на добу за 1 або за 2 прийоми. Зазвичай кліренс при пероральному застосуванні (CL/F) у дітей віком від 6 до 12 років та у підлітків віком від 13 до 17 років становив 22,5 та 27,4 л/годину відповідно для хлопчиків і 16,4 та 21,3 л/годину відповідно для дівчаток. Спостерігається значна варіабельність експозиції у різних пацієнтів. Інформація щодо пацієнтів віком до 6 років обмежена.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється раміприлом та амлодипіном, що призначають одночасно у тій же дозі, що і в комбінації.

### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до раміприлу, амлодипіну, похідних дигідропіридинів, інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент) або до будь-якої допоміжної речовини.

Протипоказання, пов'язані із застосуванням раміприлу:

- ангіоневротичний набряк (спадковий, ідіопатичний або внаслідок попереднього застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II) в анамнезі;
- одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Цилазаприл не слід починати приймати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та розділ «Особливості застосування»);
- екстракорпоральне лікування, що призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



- виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії в одній функціонуючій нирці;
- артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани;
- II та III триместри вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Протипоказання, пов'язані із застосуванням амлодипіну:

- виражена артеріальна гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- звуження вихідного відділу лівого шлуночка (наприклад, виражений стеноз устя аорти);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

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

#### Раміприл.

##### Протипоказані комбінації.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація з певними мембранами з високою гідравлічною проникністю (наприклад, поліакрилонітриловими), а також аферез ліпопротеїнів низької щільності з декстран сульфатом, через підвищений ризик тяжких анафілактоїдних реакцій. Якщо потрібне таке лікування, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із *сакубітрилом/валсартаном* протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування цилазаприлом слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози цилазаприлу (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

##### Застосовувати з обережністю.

**Подвійна блокада РААС:** дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (серед яких розвиток гострої ниркової недостатності), порівняно з застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

**Інгібітори mTOR або вілдагліптин:** спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ, рацекадотрилом та інгібітори mTOR (наприклад, темісироліmus, евероліmus, сироліmus) або вілдагліптин. Обережно слід застосовувати на початку терапії.

**Калійзберігаючі діуретики, добавки калію або замінники солі, що містять калій:** хоча калій у сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують цилазаприл, може спостерігатися гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амілорид), добавки калію або замінники солі, що містять калій, можуть призвести до значного збільшення рівня калію в сироватці крові. Слід також бути обережним при одночасному застосуванні цилазаприлу з іншими препаратами, що підвищують вміст калію в сироватці крові, такими як триметоприм та *ко-тримоксазол* (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм, як відомо, діє як калійзберігаючий діуретик амілорид. Тому комбінація цилазаприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо показано одночасне

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
8 реєстраційного досьє



застосування, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем рівня калію в сироватці крові.

*Циклоспорин*: гіперкаліємія може виникнути під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з циклоспорином. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

*Гепарин*: під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з гепарином може спостерігатися гіперкаліємія. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

*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 необхідний ретельний моніторинг рівня калію у плазмі крові.

*Триметоприм та комбінації фіксованих доз із сульфаметоксазолом (ко-тримоксазолом)*: у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ та триметоприм, і комбінації фіксованих доз із сульфаметоксазолом (ко-тримоксазолом), спостерігалась підвищена частота розвитку гіперкаліємії. Відомо, що у деяких пацієнтів, які отримують цилазаприл, може спостерігатися гіперкаліємія. Слід також бути обережним при одночасному застосуванні цилазаприлу з іншими лікарськими засобами, що підвищують вміст калію в сироватці крові, такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм, як відомо, діє як калійзберігаючий діуретик амilorид. Тому комбінація цилазаприлу із вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо показано одночасне застосування, їх слід застосовувати з обережністю та з частим контролем рівня калію в сироватці крові.

*Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші засоби, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, етанол, баклофен, альфузосин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)*: можливе посилення ризику артеріальної гіпотензії.

*Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин)*, які можуть зменшувати антигіпертензивний ефект раміприлу: рекомендується контроль артеріального тиску.

*Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, які можуть змінювати кількість клітин крові*: підвищена імовірність гематологічних реакцій.

*Солі літію*: інгібітори АПФ можуть зменшувати екскрецію літію, і тому може підвищуватися його токсичність. Рекомендується контроль рівня літію у крові.

*Антидіабетичні засоби, включаючи інсулін*: можливі гіпоглікемічні реакції. Рекомендується контроль рівня глюкози у крові.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та ацетилсаліцилова кислота*: можливе зниження антигіпертензивного ефекту раміприлу. Тому сумісне застосування інгібіторів АПФ і НПЗЗ може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок та збільшення рівня калію в крові.

*Інгібітори непрілізину (НЕП)*: повідомлялося про підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ (таких як раміприл) та інгібіторів НЕП (таких як рацекадотрил).

#### Амлодипін.

Амлодипін безпечний при сумісному застосуванні з тiazидними діуретиками, β-адреноблокаторами, нітратами тривалої дії, нітроглицерином, що застосовувався сублінгвально, НПЗЗ, антибіотиками та пероральними гіпоглікемічними засобами.

*Вплив інших лікарських засобів на амлодипін:*

- Інгібітори CYP3A4: одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів CYP3A4 потужної або помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що також може призвести до підвищення ризику виникнення гіпотензії. Клінічне значення таких змін може бути

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

- **Індуктри CYP3A4:** при одночасному застосуванні відомих індукторів CYP3A4 концентрація амлодипіну в плазмі крові може відрізнятись. Тому слід контролювати артеріальний тиск і враховувати регулювання дози під час та після одночасного прийому ліків, особливо у разі застосування із сильними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, препарати звіробоя).

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом із грейпфрутом або з грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту лікарського засобу.

Клінічні дослідження взаємодії показали, що циметидин, алюміній/магній (антацид) та силденафіл не впливали на фармакокінетику амлодипіну.

**Такролімус.** При одночасному введенні лікарського засобу з амлодипіном є ризик збільшення концентрації такролімусу в крові.

Для того щоб уникнути токсичності такролімусу, призначення амлодипіну пацієнту, який приймає такролімус, потребує моніторингу рівнів такролімусу в крові та коригування його дозування у разі необхідності.

**Інгібітори mTOR (мішені рапаміцину у ссавці).** Інгібітори mTOR, такі як сиролімус, темсиролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні з інгібіторами mTOR амлодипін може збільшувати їхню експозицію.

**Дантролен (інфузії).** У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

**Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.**

Амлодипін може посилювати ефект інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Клінічні дослідження взаємодії не показали впливу амлодипіну на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, етанолу, варфарину чи циклоспорину. Амлодипін не впливає на лабораторні показники.

**Циклоспорин.** Жодних досліджень взаємодії циклоспорину з амлодипіном не проводилось у здорових добровольців або інших популяціях, за винятком пацієнтів після трансплантації нирки, де спостерігалось збільшення змінної залишкової концентрації циклоспорину (у середньому 0–40 %). Слід враховувати необхідність моніторингу рівня циклоспорину у пацієнтів із трансплантатом нирки, які отримують амлодипін; за необхідності слід розглянути можливість зменшення дози циклоспорину.

**Кларитроміцин** є інгібітором CYP3A4. У пацієнтів, які отримують кларитроміцин з амлодипіном, можливий підвищений ризик гіпотонії. Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтами при одночасному застосуванні амлодипіну з кларитроміцином.

**Симвастатин.** Одночасне багатократне застосування амлодипіну в дозі 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг спричиняло зростання експозиції симвастатину на 77 % у порівнянні із застосуванням симвастатину окремо. Для пацієнтів, які приймають амлодипін, доза симвастатину повинна бути обмежена до 20 мг на добу.

### **Особливості застосування.**

Рекомендується застосовувати лікарський засіб з обережністю у пацієнтів, які одночасно приймають діуретики, оскільки можлива втрата об'єму та/або кількості солі. Слід контролювати функцію нирок та вміст калію в сироватці крові.

**Раміприл.**

**Подвійна блокада РААС.** Є доказові дані на користь того, що одночасне застосування

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



11-

інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (зокрема розвитку гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її слід застосовувати лише під наглядом спеціаліста та за умови частого контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам із діабетичною нефропатією.

*Особливі категорії пацієнтів.*

**Вагітність.** Інгібітори АПФ не слід застосовувати під час вагітності. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається необхідним, пацієнтам, які планують вагітність, слід перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити прийом інгібіторів АПФ і у разі необхідності розпочати лікування альтернативними лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Пацієнти з високим ризиком розвитку артеріальної гіпотензії.*

**Пацієнти зі значним підвищенням активності РААС.** У пацієнтів зі значним підвищенням активності РААС ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик призначають вперше або вперше підвищують дозу. Суттєвого підвищення активності РААС, яке потребує медичного нагляду, зокрема постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- із тяжкою артеріальною гіпертензією;
- із декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- із гемодинамічно значущою перешкодою для притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад, зі стенозом аортального або мітрального клапана);
- з одностороннім стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких наявна або може розвинутися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, хто отримує діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням лікарських засобів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Як правило, рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів до початку лікування (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю такі коригувальні заходи слід ретельно зважити щодо ризику виникнення перевантаження об'ємом).

Транзиторна або персистувальна серцева недостатність після інфаркту міокарда.

**Пацієнти з ризиком виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.** У початковій фазі лікування потрібен ретельний медичний нагляд.

*Пацієнти літнього віку.* Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Хірургічне втручання.

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

Контроль функції нирок.

Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час проведення лікування та корегувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен за пацієнтами з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Є ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



або після пересадки нирки.

Ангіоневротичний набряк.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом лікарського засобу слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом щонайменше 12–24 годин і може бути виписаний після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (із нудотою/блюванням або без них).

Однотимчасне застосування інгібіторів АПФ із *сакубітрілом/валсартаном* протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування *сакубітрілом/валсартаном* не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози цилазаприлу. Лікування цилазаприлом не слід починати раніше ніж через 36 годин після останньої дози *сакубітрілу/валсартану* (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Однотимчасне застосування інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами *mTOR* (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптіном може призвести до підвищеного ризику набряку Квінке (наприклад, набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід бути обережними при застосуванні рацекадотрилу, інгібіторів *mTOR* (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) та вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

У пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори *mTOR* (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус), може бути підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку, наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 раміприлу.

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалася 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 (наприклад, гепарин, ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), або пацієнти із такими станами, як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених лікарських засобів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Калій у сироватці крові.

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони інгібують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай не є значним у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів із порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають добавки калію (включаючи замінники солі), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникнути гіперкаліємія. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також контролювати рівень калію у сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими



лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Гіпонатріємія.

У деяких пацієнтів, які приймали раміприл, спостерігався синдром порушення секреції антидіуретичного гормону з подальшим розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію в осіб літнього віку та в інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

#### Нейтропенія/агранулоцитоз.

Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігали рідко. Також повідомляли про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано здійснювати 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»).

#### Етнічні відмінності.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути обумовлено тим, що у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

#### Кашель.

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомляли 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, спричиненого інгібіторами АПФ.

#### Амлодипін.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну для купірування гіпертонічного кризу не були встановлені.

#### *Пацієнти з серцевою недостатністю.*

Пацієнти з серцевою недостатністю потребують особливого підходу. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (клас III і IV за класифікацією NYHA) частота випадків набряку легенів була вищою в групі, що лікувалася амлодипіном, ніж у групі плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть збільшити ризик майбутніх серцево-судинних подій та смертності.

#### *Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки.*

У хворих із порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну збільшується, однак рекомендацій щодо дозування лікарського засобу поки що немає. Тому застосування амлодипіну слід починати з нижнього рівня діапазону дозування і слід дотримуватися обережності як при початковому лікуванні, так і при збільшенні дози. Пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю може бути потрібне повільне титрування дози та ретельний контроль.

#### *Застосування пацієнтам літнього віку.*

Для пацієнтів літнього віку збільшення дози слід проводити з обережністю.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Цій категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози лікарського засобу. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функції нирок. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



*Важлива інформація про допоміжні речовини.*

Цей лікарський засіб містить натрій, тому пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію, слід бути обережними під час його застосування.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Раміприл.

Не рекомендується застосовувати інгібітори АПФ протягом першого триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування інгібіторів АПФ протипоказано протягом II та III триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не були переконливими; однак не можна виключити незначне підвищення ризику. Якщо продовження терапії інгібітором АПФ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, необхідно перейти на альтернативний антигіпертензивний лікарський засіб, який має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо встановлена вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрах вагітності спричиняє у людини фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітор АПФ застосовують у II триместрі вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок і черепа плода. Новонароджених, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно обстежувати на наявність артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

Амлодипін.

Безпека застосування амлодипіну під час вагітності у людини не встановлена.

У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність спостерігалась при застосуванні у високих дозах.

Застосування у період вагітності рекомендується лише тоді, коли немає більш безпечної альтернативи і коли сама хвороба несе більший ризик для матері та плода.

*Зважаючи на вищенаведену інформацію, не рекомендується застосовувати цей лікарський засіб у I триместрі вагітності та протипоказано у II та III триместрах вагітності.*

*Годування груддю.*

Раміприл.

Оскільки немає достатньої інформації щодо застосування раміприлу у період годування груддю, його не рекомендують застосовувати і надають перевагу альтернативним засобам лікування, особливо у разі, коли годують груддю новонародженого або передчасно народженого малюка.

Амлодипін.

Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка материнської дози, яку отримує немовля, оцінювали у діапазоні 3–7 %, максимально 15 %. Ефект амлодипіну на немовля невідомий.

Рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення терапії амлодипіном повинно бути прийнято з урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі застосування амлодипіну для матері.

*Зважаючи на вищенаведену інформацію, цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати під час годування груддю. Рішення щодо продовження/припинення грудного вигодовування або продовження/припинення терапії потрібно приймати з урахуванням переваг грудного вигодовування для дитини та переваг терапії амлодипіном для матері.*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



**Фертильність.** Були повідомлення про оборотні біохімічні зміни в головках сперматозоїдів у деяких пацієнтів, які приймали блокатори кальцієвих каналів. Достатніх клінічних даних стосовно потенційного впливу амлодипіну на фертильність немає. В одному дослідженні на щурах виявлено несприятливий вплив на фертильність чоловіків.

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

Можливий незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Деякі побічні ефекти (наприклад, симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушити здатність зосередитися та реагувати, тому це може вплинути на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ці побічні реакції спостерігалися на початку лікування або при переході з інших лікарських засобів. Після прийому першої дози або при збільшенні дози не рекомендується керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами протягом кількох годин. Рекомендується бути обережними, особливо на початку терапії.

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

*Лікарський засіб показаний пацієнтам, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремо призначуваними монокомпонентними лікарськими засобами в тих дозах, які рекомендовані для фіксованої комбінації.*

Рекомендована початкова добова доза – 1 капсула.

Лікарський засіб слід приймати щодня 1 раз на добу в один і той самий час, незалежно від вживання їжі.

Не слід розжовувати або подрібнювати капсулу.

Фіксована комбінація не підходить для початкової терапії артеріальної гіпертензії.

У разі необхідності дозу лікарського засобу можна змінити або індивідуально титрувати компоненти вільної комбінації.

Добову дозу можна підвищити до максимальної – 10 мг/10 мг (1 капсула по 10 мг/10 мг 1 раз на добу).

### ***Дорослі.***

Пацієнтам, які лікуються діуретиками, слід дотримуватись обережності, оскільки у цих пацієнтів може відбуватися надмірне виведення рідини і/або хлориду натрію з організму. Функція нирок і рівень калію в сироватці крові повинні бути під контролем.

### ***Особливі групи пацієнтів.***

#### ***Пацієнти з порушенням функції печінки.***

Пацієнтам із порушенням функції печінки лікування раміприлом слід розпочинати лише під пильним наглядом лікаря.

Максимальна добова доза повинна становити 2,5 мг раміприлу, тому даний лікарський засіб не застосовують пацієнтам із порушенням функції печінки.

#### ***Пацієнти з порушенням функції нирок.***

Оптимальна початкова і підтримувальна доза для хворих із нирковою недостатністю повинна бути скоригована індивідуально, шляхом окремого титрування дози раміприлу та амлодипіну.

Добову дозу раміприлу для пацієнтів з нирковою недостатністю слід розраховувати на основі показників кліренсу креатиніну:

– якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, немає необхідності коригувати початкову дозу (2,5 мг на добу); 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, а максимальна добова доза – 5 мг;

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



- для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі:
  - при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою;
  - початкова доза становить 1,25 мг, а максимальна добова доза – 5 мг;
  - лікарський засіб слід приймати через декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнтам із нирковою недостатністю корекція дози амлодипіну не потрібна.

Амлодипін не піддається діалізу. Амлодипін слід з особливою обережністю призначати пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Під час лікування лікарським засобом слід контролювати функцію нирок та рівень калію в сироватці крові. У разі погіршення функції нирок застосування лікарського засобу слід припинити, а дози його компонентів необхідно адекватно відкоригувати.

*Пацієнти літнього віку.*

Початкові дози раміприлу повинні бути якомога нижчими; подальше титрування дози повинно здійснюватися більш поступово через імовірність розвитку побічних реакцій. Застосування лікарського засобу не рекомендується пацієнтам віком від 75 років або дуже ослабленим пацієнтам.

Пацієнтам літнього віку можна призначати звичайні дози амлодипіну, однак при підвищенні дози слід дотримуватись обережності.

*Діти.*

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати дітям через відсутність даних про безпеку та ефективність його застосування цієї вікової категорії пацієнтів.

### **Передозування.**

#### **Раміприл.**

Симптоми, спричинені передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати надмірну периферичну вазодилатацію (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність. Стан пацієнта слід ретельно контролювати. Призначається симптоматичне та підтримувальне лікування. Запропоновані заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, призначення сорбентів) та засоби для відновлення гемодинамічної стабільності, включаючи призначення агоністів  $\alpha$ -1-адренергічних рецепторів або ангіотензину II (ангіотензинамід).

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із загального кровообігу шляхом гемодіалізу.

#### **Амлодипін.**

Дані про випадки навмисного передозування людини обмежені.

*Симптоми.* На основі наявних даних припускають, що сильне передозування може призвести до надмірної периферичної вазодилатації і, можливо, до рефлекторної тахікардії, вираженої і тривалої системної артеріальної гіпотензії, включаючи кардіогенний шок з летальним наслідком.

*Лікування.* Клінічно значуща артеріальна гіпотензія внаслідок передозування амлодипіну потребує активних заходів лікування, включаючи частий контроль показників серцевої та дихальної функції, горизонтальне положення пацієнта з припіднятими нижніми кінцівками, контроль за об'ємом крові, що циркулює, та діурезом. Для відновлення тону судин та рівня артеріального тиску може виявитися корисним застосування судинозвужувального лікарського засобу, якщо немає протипоказань для його призначення. З метою усунення наслідків блокади кальцієвих каналів може виявитися ефективним внутрішньовенне введення глюконату кальцію.

У деяких випадках може виявитися ефективним промивання шлунка. У здорових добровольців застосування активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижувало швидкість абсорбції амлодипіну.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками крові, ефективність діалізу



-17-

малоймовірна.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, які спостерігалися під час застосування активних компонентів окремо, зазначені відповідно до частоти виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

#### **Раміприл.**

Профіль безпеки раміприлу включає такі побічні реакції, як стійкий сухий кашель та реакції, спричинені гіпотонією. До серйозних побічних реакцій належать інсульт, інфаркт міокарда, набряк Квінке, гіперкаліємія, ниркова або печінкова недостатність, панкреатит, тяжкі шкірні реакції та нейтропенія/агранулоцитоз.

*З боку органів зору:* нечасто – порушення зору, включаючи нечіткість зору; рідко – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* рідко – порушення слуху, дзвін у вухах.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто – непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка; нечасто – бронхоспазм, у тому числі загострення астми, закладеність носа; частота невідома – рак легень.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – запалення у травному тракті, розлади травлення, шлунково-кишковий дискомфорт, диспепсія, діарея, нудота, блювання; нечасто – панкреатит (поодинокі випадки з летальним наслідком при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній ділянці живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті; рідко – глосит; частота невідома – афтозний стоматит.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубіну; рідко – холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярні ушкодження; частота невідома – гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у поодиноких випадках – з летальним наслідком).

*З боку нирок та сечовидільної системи:* нечасто – порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, посилення діурезу, загострення уже наявної протеїнурії, підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові.

*З боку ендокринної системи:* частота невідома – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* часто – підвищення рівня калію в крові; нечасто – анорексія, зниження апетиту; частота невідома – зниження рівня натрію в крові.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення; нечасто – вертиго, парестезії, агевзія, дисгевзія; рідко – тремор, порушення рівноваги; частота невідома – церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і минуле порушення мозкового кровообігу, порушення психомоторних функцій, відчуття печіння, паросмія.

*З боку психіки:* нечасто – депресивний настрій, тривожність, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість; рідко – сплутаність свідомості; частота невідома – порушення уваги.

*З боку серця:* нечасто – ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардію, аритмію, відчуття серцебиття, периферичні набряки;

*З боку судин:* часто – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; нечасто – припливи, гіперемія; рідко – стеноз судин, гіперперфузія, васкуліт; частота невідома – синдром Рейно.

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часто – висипання, зокрема макулопопульозні; нечасто – ангіоневротичний набряк (у виняткових випадках обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку може мати летальний наслідок), свербіж, підвищена пітливість; рідко – ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз; дуже рідко – реакція фоточутливості; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* часто – м'язові спазми, міалгія; нечасто – артралгія.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* нечасто – транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; частота невідома – гінекомастія.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* часто – біль у грудній клітці, слабкість; нечасто – пірексія; рідко – астенія.

#### Амлодипін.

При застосуванні амлодипіну найчастіше повідомляли про такі побічні реакції: сонливість, запаморочення, головний біль, пальпітація, припливи, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, набряки та втомлюваність.

*З боку органів зору:* нечасто – порушення зору (включаючи диплопію).

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* нечасто – дзвін у вухах.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасто – задишка, риніт; дуже рідко – кашель.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – біль у животі, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи запор і діарею), нудота; нечасто – блювання, сухість у роті; дуже рідко – панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен, гіпертрофічний гінгівіт.

*З боку печінки і жовчовивідних шляхів:* дуже рідко – жовтяниця\*, гепатит\* (у більшості випадків із холестазом).

*З боку нирок та сечовидільної системи:* нечасто – порушення сечовипускання, ніктурія, збільшення частоти сечовипускання.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* нечасто – гіперглікемія.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, запаморочення, сонливість (особливо на початку лікування); нечасто – тремор, розлади смаку, синкопе, гіпестезія, парестезії; дуже рідко – артеріальна гіпертензія, периферична нейропатія; частота невідома – екстрапірамідальний розлад.

*З боку психіки:* нечасто – зміна настрою (включаючи тривожність), безсоння, депресія; рідко – сплутаність свідомості.

*З боку серця:* часто – прискорене серцебиття; дуже рідко – інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, вентрикулярну тахікардію і фібриляцію передсердь);

*З боку судин:* часто – гіперемія, припливи; нечасто – артеріальна гіпотензія; дуже рідко – васкуліт.

*З боку крові та лімфатичної системи:* дуже рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* дуже рідко – алергічні реакції.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* нечасто – алопеція, пурпура, зміна кольору шкіри, посилене потовиділення, свербіж, висипи, екзантема; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, набряк Квінке, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, світлочутливість; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* часто – набряк гомілковостопного суглоба; нечасто – артралгія, міалгія, м'язові спазми, біль у спині.

*З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:* нечасто – імпотенція, гінекомастія.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



-19-

*Загальні розлади та реакції у місці введення:* часто — набряк, стомлюваність; нечасто — біль за грудиною, астенія, біль, нездужання.

*Лабораторні показники:* нечасто — збільшення або зменшення маси тіла; дуже рідко — підвищення рівня печінкових ферментів\*.

\*У більшості випадків з холестазом.

**Повідомлення про підозрювані побічні реакції.**

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 6 капсул у блістері, по 5 блістерів в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.**  
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

**Виробник.** Адамед Фарма С.А.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**  
Вул. Шкільна 33, Ксаверов, 95–054, Польща.  
Вул. Маршала Юзефа Пілсудського 5, Паб'яніце, 95–200, Польща.

**Дата останнього перегляду.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Прекст узгоджено 03.02.2021р