

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.04.11 № 241
Регістраційне посвідчення
№ *UA/4441/01/02*
UA/4441/01/03
UA/4441/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПОЛАПРИЛ
(POLAPRIL)

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг раміприлу;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, желатин, вода очищена, титану діоксид (Е 171), заліза оксид чорний (Е 172), індигокармін (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).
Код АТС С09А А05.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини, до будь-якої допоміжної речовини або до будь-яких інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент).

Ангіоневротичний набряк в анамнезі (спадковий, ідіопатичний або через попередній ангіоневротичний набряк, викликаний інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II/AIIARs).

Двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркових артерій в одній функціонуючій нирці.

Гіпотензивні або гемодинамічні нестабільні стани.

Первинний гіперальдостеронізм.

Вагітність.

Годування груддю.

Дитячий вік.

Слід уникати застосування Полаприлу 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 Полаприлу не можна проводити процедуру діалізу або гемофільтрації із застосуванням полімембран (акрилонітрилових, натрію-2-метилсульфонатних) з високою ультрафільтраційною активністю (наприклад, «AN 69») та процедуру аферезу ЛНГ (ліпопротеїдів низької густини) із застосуванням декстрину сульфату.

Спосіб застосування та дози.

Застосовується перорально.

Дозування визначається лікарем індивідуально відповідно до ефекту і переносимості лікарського засобу.

Полаприл рекомендується приймати кожен день в один і той самий час.

Полаприл можна приймати до, під час або після їди, оскільки вживання їжі не змінює біодоступність препарату.

Капсули необхідно ковтати, запиваючи достатньою кількістю рідини (приблизно ½ склянки).

Капсули не слід жувати або подрібнювати.

Лікування артеріальної гіпертензії.

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

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

Зазвичай підтримуюча доза становить 2,5-5 мг Полаприлу на добу.

Максимальна дозволена добова доза для дорослих – 10 мг Полаприлу.

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

Лікування застійної серцевої недостатності.

Рекомендована початкова доза для дорослих – 1,25 мг Полаприлу 1 раз на добу.

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

Максимальна дозволена добова доза – 10 мг Полаприлу.

Лікування після інфаркту міокарда.

Рекомендована початкова доза: 5 мг Полаприлу на добу, розподілені на 2 дози по 2,5 мг, одну дозу приймають вранці, а іншу – ввечері. Якщо пацієнт не переносить таке початкове дозування, рекомендується доза 1,25 мг 2 рази на добу протягом 2 днів.

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

У подальшому загальну добову дозу, яка спочатку розподілялася на 2 прийоми, можна приймати у вигляді одноразової дози.

Максимальна дозволена добова доза – 10 мг Полаприлу.

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

Лікування діабетичної або недіабетичної нефропатії.

Рекомендована початкова доза для дорослих: 1,25 мг Полаприлу 1 раз на добу.

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

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

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

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

Залежно від переносимості пацієнтом препарату дозу можна поступово збільшувати.

Рекомендується подвоювати дозу через 1 тиждень лікування, а ще через 3 тижні – збільшити її до звичайної підтримуючої дози 10 мг Полаприлу 1 раз на добу.

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

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

Особливі популяції.

Пацієнти з порушеною функцією нирок.

Якщо кліренс креатиніну становить від 50 до 20 мл/хв на 1,73 м² площі поверхні тіла, зазвичай застосовується початкова добова доза для дорослих 1,25 мг Полаприлу.

Максимальна дозволена добова доза у цьому випадку становить 5 мг Полаприлу.

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

Пацієнти, які попередньо лікувалися діуретиками.

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

Пацієнти з порушеною функцією печінки.

Відповідь на лікування може бути як збільшеною, так і зниженою. Тому лікування цих пацієнтів слід розпочинати під пильним медичним наглядом. Максимальна дозволена добова доза для дорослих становить 2,5 мг Полаприлу.

Пацієнти літнього віку.

Початкова доза має бути низькою – 1, 25 мг Полаприлу на добу.

При необхідності призначення раміприлу у дозі 1, 25 мг застосовують препарат у необхідному дозуванні або лікарській формі.

Побічні реакції.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Тахікардія, периферичні набряки, припливи крові до обличчя, відчуття серцебиття, порушення ортостатичної регуляції, стенокардія, серцеві аритмії, тяжка артеріальна гіпотензія, ішемія міокарда або головного мозку, інфаркт міокарда, короткочасний ішемічний напад, ішемічний інсульт, загострення порушень кровообігу, спричинених стенозом судин, прискорення або посилення проявів феномену Рейно.

Порушення з боку нервової системи.

Головний біль, порушення рівноваги, слабкість, сонливість, запаморочення або погіршення реакції, нервова збудливість, пригнічений настрій, тремор, неспокій, розлади сну, сплутаність свідомості, відчуття тривоги, сонливість, непритомність, парестезії.

Порушення з боку органа зору.

Порушення зору.

Порушення з боку органа слуху.

Дзвін у вухах, розлади слуху.

Порушення з боку сечовидільної системи.

Підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові (ймовірність зростає при додатковому застосуванні діуретиків), погіршення функції нирок, підвищення концентрації калію у сироватці крові, зниження рівня натрію, а також посилення вже існуючої проїнурії (незважаючи на те, що інгібітори АПФ зазвичай протеїнурію знижують) або збільшення кількості сечі (у зв'язку з поліпшенням серцевої діяльності).

У поодиноких випадках може розвиватися прогресія до гострої ниркової недостатності.

Порушення з боку дихальної системи.

Сухий (непродуктивний) кашель (кашель часто погіршується вночі й під час відпочинку (наприклад, у положенні лежачи), та частіше трапляється у жінок і в осіб, які не палять), закладеність носа, синусит, бронхіт, бронхоспазм і диспное.

Порушення з боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини.

Ангіоневротичний набряк (ангіоедема, спричинена інгібіторами АПФ, частіше виникає у хворих негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас), тяжкі анафілактичні або анафілактоїдні реакції, висипання, свербіж, кропив'янка, макулопапулярні висипання, пухирчатка, загострення псоріазу, псоріазоморфна, пемфігоїдна чи лихеноїдна екзантема та енантема, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, алопеція, оніхолізіс або фоточутливість.

Імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах при інгібуванні АПФ збільшується. Вважається, що такий ефект може спостерігатися і щодо інших алергенів.

Порушення з боку травного тракту та гепатобіліарної системи.

Нудота, підвищення сироваткових рівнів ферментів печінки та/або білірубіну, холестатична жовтяниця, сухість у роті, глосит, запальні реакції у ротовій порожнині і травному тракті, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, біль у шлунку (включаючи біль, подібний до того, що виникає при гастриті), розлади травлення, запор, діарея, блювання і підвищення ферментів підшлункової залози, панкреатит, ушкодження печінки (включаючи гостру печінкову недостатність).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи.

Зменшення кількості червоних кров'яних тілець і гемоглобіну, кількості білих кров'яних тілець і тромбоцитів, агранулоцитоз, панцитопенія і пригнічення кісткового мозку.

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

У поодиноких випадках може розвиватися гемолітична анемія.

Інші ефекти.

Кон'юнктивіт, спазми м'язів, зниження лібідо, втрата апетиту, порушення сприйняття запаху і смаку (наприклад, металевий присмак у роті) або часткова, іноді повна втрата відчуття смаку, підвищена втомлюваність, тимчасова еректильна дисфункція, підвищене потовиділення.

У поодиноких випадках спостерігаються васкуліт, міалгія, артралгія, гарячка і еозинофілія, а також зростання титрів антиядерних антитіл.

Передозування.

Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати надмірну периферичну вазодилатацію (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, електролітні порушення та ниркову недостатність. Пацієнту слід знаходитись під ретельним контролем, а лікування має бути симптоматичним та підтримуючим. Запропоновані заходи включають первинну дезінтоксикацію (промивання шлунка, прийом адсорбентів) і заходи по відновленню гемодинамічної стабільності, у тому числі призначення α 1-адренергічних агоністів або ангіотензину II (ангіотензинамід). Немає даних щодо ефективності форсованого діурезу, зміни рН сечі, гемофільтрації або діалізу з точки зору прискорення елімінації раміприлу або раміприлату. Тим не менше, розглядається можливість проведення діалізу або гемофільтрації.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У період вагітності протипоказано застосовувати Полаприл. Таким чином, перед початком прийому препарату жінок репродуктивного віку слід обстежити для виключення можливої вагітності. Під час прийому Полаприлу жінкам репродуктивного віку слід користуватися надійними засобами контрацепції. Якщо жінка 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, коди під час лікування Полаприлу підтверджено вагітність, слід якнайшвидше перейти (під наглядом лікаря) на альтернативний терапевтичний засіб, який становить менший ризик для плода (за винятком інгібіторів АПФ).

Годування груддю. Оскільки невідомо, чи проникає раміприл у грудне молоко, застосування Полаприлу у період годування груддю протипоказане.

Діти. Через відсутність достатнього клінічного досвіду препарат протипоказаний для застосування дітям.

Особливості застосування.

Полаприл слід застосовувати під постійним наглядом лікаря.

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), паралельно з контролем ЕКГ та артеріального тиску. Рекомендується госпіталізація, спостереження за хворим протягом 12-24 годин мінімум, і виписувати його можна лише після того, як симптоми повністю зникнуть.

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

Не існує достатнього відповідного терапевтичного досвіду застосування Полаприлу дітям, пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренсу креатиніну нижче 20 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ площі поверхні тіла) і пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Пацієнти з підвищеною активністю ренін-ангіотензивної системи.

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

Підвищену активність ренін-ангіотензинової системи можна очікувати, зокрема

- у пацієнтів з тяжкою, і особливо злоякісною артеріальною гіпертензією. На початковій фазі лікування потрібен ретельний 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 ретельний медичний нагляд;

- у пацієнтів з гемодінамічно 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 ретельний медичний нагляд;

- у пацієнтів з гемодінамічно значущим стенозом ниркової артерії. На початковій фазі лікування потрібен ретельний медичний нагляд. Може виникнути необхідність припинити розпочате лікування діуретиками;

- у пацієнтів, які попередньо приймали діуретики. Якщо припинення прийому або зниження дози діуретика неможливі, на початковій фазі лікування потрібен ретельний медичний нагляд;

- у пацієнтів, у яких існує або може розвинути нестача рідини або солі (у результаті незадовільного споживання рідини або солі, або, наприклад, через діарею, блювання або підвищене потовиділення, у випадках, коли компенсація нестачі рідини і солі є недостатньою).

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

Пацієнти з захворюванням печінки.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки відповідь на лікування Полаприлом 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 ретельний медичний нагляд.

Пацієнти літнього віку.

В осіб літнього віку реакція на інгібітори АПФ може бути вираженішою. На початку їхнього лікування рекомендується оцінка ниркової функції.

Моніторинг ниркової функції.

Рекомендується здійснювати моніторинг ниркової функції, передусім у перші тижні лікування інгібітором АПФ. Особливо ретельний контроль потрібен для пацієнтів із:

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

Моніторинг балансу електролітів.

Рекомендується здійснювати регулярний контроль концентрації калію у сироватці крові. Частіший моніторинг рівня калію у сироватці потрібен пацієнтам із порушеною нирковою функцією.

Гематологічний моніторинг.

Рекомендується здійснювати моніторинг кількості білих кров'яних тілець з метою вчасного виявлення можливої лейкопенії. Частіший моніторинг рекомендований на початковій фазі лікування пацієнтів з порушеною нирковою функцією, із супутньою колагеновою хворобою (наприклад, червоний вовчак або склеродермію) або тих, хто лікувався іншими препаратами, які можуть викликати зміни картини крові.

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

Деякі побічні ефекти (наприклад, зниження артеріального тиску, сонливість, порушення зору, запаморочення тощо), можуть погіршити увагу та швидкість реакції пацієнта. При виникненні подібних реакцій слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Це може виникнути особливо на початку лікування або при переході від інших препаратів. Після першої дози або подальшого збільшення дози не рекомендується керувати транспортним засобом або механізмом протягом кількох годин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації

Методи екстракорпоральної терапії, у результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із застосуванням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, мембрани з полікрилонітрилу) і LDL-аферез із застосуванням декстрину сульфату.

Нерекомендовані комбінації.

Солі калію, калійзберігаючі діуретики: 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 обмеженістю.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад, діуретики) та інші препарати здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики): слід очікувати посилення гіпотензивного ефекту раміприлу.

Рекомендовано регулярно контролювати сироватку концентрацію натрію у пацієнтів, які отримують одночасне лікування діуретиками.

Судинозвужувальні симпатоміметики. Можуть послаблювати ефект зниження артеріального тиску Полаприлу. Рекомендовано особливо ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші лікарські засоби, що можуть викликати 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 у сироватці крові та збільшення токсичності літію. Через це необхідно контролювати концентрацію літію.

Протидіабетичні агенти (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 у крові.

Їжа. Їжа не змінює абсорбцію раміприлу.

Взяти до уваги.

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

Гепарин. Можливе підвищення концентрації калію у сироватці крові.

Алкоголь. Збільшується розширення судин. Полаприл може підсилювати дію алкоголю.

Сіль. Підвищення споживання солі може послаблювати антигіпертензивну дію Полаприлу.

Метод специфічної гіпосенсибілізації. 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.

Фармакодинаміка.

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, інгібує фермент дипептидилкарбоксипептидазу І (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент; кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей фермент каталізує перетворення ангіотензину І на активну судинозвужувальну речовину (вазоконстриктор) ангіотензин II, а також розпад активного вазодилататора брадикардину. 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. Зростання активності брадикініну, очевидно, зумовлює кардіопротекторний і ендотеліопротекторний ефекти. На сьогодні не встановлено, наскільки це впливає на розвиток певних небажаних ефектів (наприклад, непродуктивного кашлю).

Інгібітори АПФ є ефективними навіть для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, в яких концентрація реніну у плазмі крові є низькою. Середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ у хворих негроїдної раси (зазвичай у популяції з артеріальною гіпертензією та низькою концентрацією реніну) була нижчою порівняно з представниками іншої раси.

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

Застосування раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачі і стоячи без компенсаторного зростання частоти серцевих скорочень.

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

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

У відповідь на різке припинення прийому раміприлу не відбувається швидкого і сильного зростання артеріального тиску.

У пацієнтів з клінічними проявами серцевої недостатності, лікування яких розпочинали через 3-10 днів після гострого інфаркту міокарда, раміприл знижував ризик летальності на 27 % порівняно з плацебо.

У пацієнтів з недіабетичною або діабетичною явною нефропатією раміприл знижує швидкість прогресії ниркової недостатності та настання кінцевої стадії ниркової недостатності, та внаслідок цього потребує проведення діалізу або трансплантації нирки. У пацієнтів, які мають недіабетичну або діабетичну початкову нефропатію, раміприл зменшує екскрецію альбуміну.

Раміприл з високою статистичною значущістю знижує частоту настання інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. Крім того, раміприл зменшує загальну летальність і виникнення потреби у реваскуляризації, а також затримує виникнення і прогресію застійної серцевої недостатності. Раміприл знижує ризик розвитку нефропатії у загальній популяризації і у хворих на цукровий діабет. Раміприл також істотно зменшує частоту виникнення мікроальбумінурії. Такі ефекти спостерігалися у пацієнтів як з артеріальною гіпертензією, так і з нормотензією.

Фармакокінетика.

У печінці шляхом гідролізу утворюється єдиний активний метаболіт раміприлу – раміприлат.

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 приблизно 40 % виводиться з калом, 60 % – з сечею.

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

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

Раміприл швидко адсорбується після перорального прийому. Абсорбція раміприлу становить не менше 56 %. Застосування 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 раміприлату.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за кілька фаз. Період напіввиведення початкової фази розподілу та елімінації становить приблизно 3 години. Після цього настає перехідна фаза (період напіввиведення становить приблизно 15 годин), а потім – кінцева фаза (період напіввиведення становить приблизно 4-5 днів).

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

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

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

У здорових пацієнтів віком від 65 до 76 років кінетика раміприлу і раміприлату подібна до тієї, що спостерігається у молодих здорових осіб.

При погіршенні 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 із нормальною функцією нирок.

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 2,5 мг: тверда желатинова капсула № 4, що має корпус світло-сірого кольору з маркуванням «2,5» та кришечку світло-зеленого кольору з маркуванням «R». Капсула містить порошок білого або майже білого кольору;

для дозування 5 мг: тверда желатинова капсула № 4, що має корпус світло-сірого кольору з маркуванням «5» та кришечку зеленого кольору з маркуванням «R». Капсула містить порошок білого або майже білого кольору;

для дозування 10 мг: тверда желатинова капсула № 4, що має корпус світло-сірого кольору з маркуванням «10» та кришечку темно-зеленого кольору з маркуванням «R». Капсула містить порошок білого або майже білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі нижче 25 °С.

Упаковка.

По 14 капсул у блістері. По 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Фармацевтичний Завод «Польфарма» С. А., Польща/
Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland.

Місцезнаходження.

Вул. Пельплиньська, 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польща/
19 Pelplinska Street, 83-200 Starogard Gdanski, Poland.

Дата останнього перегляду.

Угоджено з матеріалами
реєстраційного досьє та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу