

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ХАРТИЛ® (HARTIL®)

Склад:

діюча речовина: ramipril;

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

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, натрію стеарилфумарат, заліза оксид червоний (E 172) (для таблеток 5 мг), заліза оксид жовтий (E 172) (для таблеток 2,5 мг і 5 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг – світло-жовтого кольору пласкі овальні таблетки без оболонки, з фаскою, з можливими вкрапленнями, з рискою з одного боку та на бокових поверхнях, з маркуванням R2, розміром 10,0 x 5,0 мм;

таблетки по 5 мг – світло-рожевого кольору пласкі овальні таблетки без оболонки, з фаскою, з можливими вкрапленнями, з рискою з одного боку та на бокових поверхнях, з маркуванням R3, розміром 8,8 x 4,4 мм;

таблетки по 10 мг – білого або майже білого кольору пласкі овальні таблетки без оболонки, з фаскою, з рискою з одного боку та на бокових поверхнях, з маркуванням R4, розміром 11,0 x 5,5 мм.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ C09A A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Раміприлат, активний метаболіт препарату раміприлу, пригнічує ензим дипептидилкарбокси-пептидазу (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей ензим каталізує конверсію ангіотензину I в активну вазоконстрикторну субстанцію ангіотензину II, а також розпад активного вазодилататора брадикініну. Зменшення формування ангіотензину II та пригнічення розпаду брадикініну призводять до вазодилатації.

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

Призначення раміприлу спричиняє суттєве зниження периферичного опору артерій. Загалом, немає суттєвих змін ниркового плазматому і швидкості клубочкової фільтрації. Призначення 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 антигіпертензивний ефект після одноразового прийому настає через

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

У доповнення до звичайної терапії діуретиками і, при необхідності, серцевими глікозидами було показано, що раміприл ефективний у пацієнтів з II-IV функціональними класами NYHA. Препарат чинить сприятливі ефекти на серцеву гемодинаміку (зниження тиску наповнення лівого і правого

шлуночків, загального периферичного опору судин, підвищення серцевого викиду і покращання серцевого індексу). Він також зменшує нейроендокринну активацію.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому раміприл швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту: пікові концентрації у плазмі крові досягаються протягом однієї години. З огляду на кількість речовини, виявленої у сечі, ступінь абсорбції становить принаймні 56 %, і на нього суттєво не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального призначення раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Пікові концентрації у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягаються через 2–4 години після прийому препарату.

В умовах застосування звичайних доз (1 раз на добу) рівноважна концентрація препарату у плазмі крові досягається на 4-ту добу застосування препарату.

Розподіл.

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

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

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

Після прийому повторних доз раміприлу 1 раз на добу ефективний час напіввиведення становить 13–17 годин для доз 5–10 мг і довше для нижчих доз 1,25–2,5 мг. Різниця зумовлена насичувальною здатністю еніму щодо зв'язування раміприлату.

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів із:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії

≥ 3 г/на добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (див. розділ «Склад»).

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).

Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Значний двобічний стеноз ниркових артерій або однобічний стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен пацієнтам з діабетом або пацієнтам з помірним чи важким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)

< 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

Необхідно уникати одночасного застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Протипоказані комбінації. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування раміприлом слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози препарату Хартил[®].

Методи екстракорпоральної терапії, у результаті яких відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату, з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне,

слід розглянути питання про використання іншої діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

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

Комбінації, що вимагають запобіжних заходів.

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм та його фіксовані комбінації з сульфаметоксазолом, такролімус, циклоспорин). Може виникнути гіперкаліємія, тому потрібно ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Антигіпертензивні лікарські засоби (наприклад діуретики) та інші речовини, здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Слід очікувати збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування» стосовно діуретиків).

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад ізопротеренол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшити антигіпертензивний ефект препарату Хартил[®]. Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, що можуть спричиняти зміни картини крові. Підвищена імовірність виникнення гематологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Солі літію. Інгібітори АПФ можуть зменшити екскрецію літію, що може призвести до збільшення токсичності літію. Необхідно ретельно контролювати рівень літію.

Протидіабетичні засоби, включаючи інсулін. Можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози у крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ацетилсаліцилова кислота. Очікується зниження антигіпертензивного ефекту препарату Хартил[®]. Більше того, одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може супроводжуватися підвищеним ризиком погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію у крові.

Сіль. При надмірному споживанні солі можливе послаблення гіпотензивного ефекту препарату.

Триметоприм або комбінація триметоприму та сульфаметоксазолу (ко-тримоксазол).

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ разом із комбінацією триметоприму та сульфаметоксазолу, підвищується ризик гіперкаліємії.

Селективні імунодепресанти або інгібітори mTOR (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Можливе підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно отримують такі засоби, як інгібітори mTOR (наприклад, темсиролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Розпочинати таку терапію слід з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори непротилизину (НЕП). Повідомляли про потенційне зростання ризику розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та інгібітору НЕП (нейтральної ендопептидази), наприклад рацекадотрилу (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Особливі категорії пацієнтів.

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II протипоказано розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження лікування інгібітором АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II є абсолютно необхідним, пацієнток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат,

застосування якого у період вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати лікування іншим препаратом (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою лікарських засобів, що містять аліскірен.

Зафіксовано, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (у тому числі розвиток 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» і «Фармакодинаміка»).

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

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

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) комбіноване застосування препарату Хартил® та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти, у яких існує особливий ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Пацієнти зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У пацієнтів зі значним підвищенням РААС існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик слід призначати вперше або вперше підвищувати дозу.

Суттєвого підвищення активності РААС, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з 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 існує 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 препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

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

У пацієнтів з порушеннями функції печінки відповідь на лікування препаратом Хартил® може бути або посиленою, або зменшеною. Крім того, у пацієнтів із тяжким цирозом печінки, який супроводжується набряками та/або асцитом, активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) може бути істотно підвищеною; тому під час лікування цих хворих необхідно проявляти особливу обережність.

Транзиторна або персистуюча серцева недостатність після інфаркту міокарда.

Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у разі гострої артеріальної гіпотензії. У початковій фазі лікування потрібен особливий 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 добу 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»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

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

Цей ризик підвищується у пацієнтів, які одночасно отримують такі лікарські засоби як інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад темсіролімус, еверолімус, сиролімус) або відлагліптин або рацекадотрил. Комбінація раміприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату Хартил[®] 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 Хартил[®], спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації. При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом препарату Хартил[®].

Контроль електролітної рівноваги. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи препарат Хартил[®], спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти із нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти з такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Контроль електролітної рівноваги. Гіпонатріємія. У деяких пацієнтів, які отримували раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону подальшим розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію у осіб літнього віку та у інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігалися рідко. Також повідомляли про пригнічення функції кісткового мозку.

З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано проводити 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 з представниками інших рас. Це може бути зумовлено тим, що у пацієнтів негроїдної раси 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 внаслідок застосування інгібіторів АПФ.

Пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб не слід застосовувати вагітними жінками або жінками, які планують завагітніти.

Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були переконливими; однак невелике збільшення ризику не може бути виключено. Якщо продовжується терапія інгібіторами АПФ, пацієнти, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності.

Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що терапія інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II (ARBs) у II та III триместрі спричиняє фетотоксичність у людини (знижена функція нирок, олігоамніон, затримка окостеніння черепа) і неонатальна токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). У випадку, якщо інгібітор АПФ застосовувався у II триместрі вагітності, рекомендується ультразвукова перевірка функції нирок і черепа. У новонароджених, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід уважно спостерігати за гіпотензією, олігурією та гіперкаліємією (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Годування груддю. Через брак інформації щодо застосування раміприлу у період годування груддю (див. розділ «Фармакологічні властивості») не рекомендується призначати цей препарат жінкам, які годують груддю, та бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких під час лактації є більш безпечним, особливо у період грудного годування новонароджених або недоношених немовлят.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат для перорального застосування.

Препарат Хартил[®] рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату.

Таблетки Хартил[®] слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або

подрібнювати. Для забезпечення належного введення таблетки можна розділити на рівні дози вздовж ділильної риски.

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

Багато припинити застосування діуретика за 2–3 дні до початку лікування препаратом Хартил®, якщо це можливо (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яким не можна відмінити діуретик, лікування препаратом Хартил® слід розпочинати з дози 1,25 мг. Слід ретельно контролювати функцію нирок та рівень калію у крові. Подальше дозування препарату Хартил® слід корегувати залежно від цільового рівня артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія.

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від особливостей стану пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та результатів контрольних вимірювань артеріального тиску.

Хартил® можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

Початкова доза. Лікування препаратом Хартил® слід розпочинати поступово, починаючи з рекомендованої початкової дози 2,5 мг на добу.

У пацієнтів зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) після прийому початкової дози може виникати значне зниження артеріального тиску. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 1,25 мг, а їх лікування потрібно розпочинати під медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу можна подвоювати кожні 2–4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза препарату Хартил® становить 10 мг на добу. Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу.

Профілактика серцево-судинних захворювань.

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату дозу слід поступово збільшувати. Рекомендується подвоїти дозу через 1–2 тижні лікування, а потім – ще через 2–3 тижні – збільшити її до цільової підтримуючої дози 10 мг 1 раз на добу.

(Також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

Лікування захворювання нирок.

У пацієнтів з діабетом та мікроальбумінурією.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Хартил® становить 1,25 мг (у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

Пацієнти з діабетом та щонайменше одним фактором серцево-судинного ризику.

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

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 1–2 тижні лікування добову дозу препарату

Хартил® рекомендується подвоїти до 5 мг, а потім до 10 мг ще через 2–3 тижні лікування. Цільова добова доза становить 10 мг.

Пацієнти з недіабетичною нефропатією, про яку свідчить наявність макропротеїурії ≥ 3 г/на добу.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза препарату Хартил® становить 1,25 мг (у відповідному дозуванні) 1 раз на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Залежно від індивідуальної переносимості пацієнтом препарату при подальшому лікуванні дозу слід збільшувати. Через 2 тижні лікування разову добову дозу рекомендується подвоїти до 2,5 мг, а потім до 5 мг ще через 2 тижні лікування.

Серцева недостатність із клінічними проявами.

Початкова доза. Для пацієнтів, стан яких стабілізувався після лікування діуретиками, рекомендована початкова доза становить 1,25 мг на добу.

Титрування дози та підтримуюча доза. Дозу препарату Хартил® слід титрувати шляхом її подвоєння через кожні 1–2 тижні до досягнення максимальної добової дози 10 мг. Бажано розподілити дозу на 2 прийоми.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда при наявності серцевої недостатності.

Початкова доза. Через 48 годин після виникнення інфаркту міокарда пацієнтам, стан яких є клінічно та гемодинамічно стабільним, слід призначити початкову дозу 2,5 мг 2 рази на добу впродовж

3 днів. Якщо початкова доза 2,5 мг переноситься погано, тоді слід застосовувати дозу 1,25 мг (у відповідному дозуванні) 2 рази на добу впродовж 2 днів з подальшим підвищенням до 2,5 мг та 5 мг 2 рази на добу. Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити.

(Також див. наведену вище інформацію стосовно дозування препарату для пацієнтів, які отримують діуретики).

Титрування дози та підтримуюча доза. У подальшому добову дозу слід підвищувати шляхом її подвоєння з інтервалом у 1–3 дні до досягнення цільової підтримуючої дози 5 мг 2 рази на добу. Коли це можливо, підтримуючу добову дозу слід розподілити на 2 прийоми.

Якщо дозу не можна підвищити до 2,5 мг 2 рази на добу, лікування слід відмінити. Досвіду лікування пацієнтів із тяжкою (IV ФК за класифікацією NYHA) серцевою недостатністю одразу після інфаркту міокарда все ще недостатньо. Якщо все ж таки прийнято рішення про лікування таких пацієнтів цим препаратом, рекомендується розпочинати терапію з дози 1,25 мг (у відповідному дозуванні) 1 раз на добу і будь-яке її збільшення проводити з надзвичайною обережністю.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Добова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок залежить від показника кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакологічні властивості»):

- якщо кліренс креатиніну становить ≥ 60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/на добу) немає, а максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30–60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг/на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10–30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг (у відповідному дозуванні)/на добу, а максимальна добова доза – 5 мг;
- пацієнти з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі: при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою; початкова доза становить 1,25 мг на добу (у відповідному дозуванні), а максимальна добова доза – 5 мг; препарат слід приймати через декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування препаратом Хартил® пацієнтів з порушеннями функції печінки слід розпочинати під ретельним медичним наглядом, а максимальна добова доза у таких випадках повинна становити 2,5 мг.

Пацієнти літнього віку. Початкова доза повинна бути нижчою, а подальше титрування дози слід здійснювати більш поступово з огляду на вищу імовірність виникнення небажаних ефектів, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів. У таких випадках слід призначати нижчу початкову дозу – 1,25 мг (у відповідному дозуванні) раміприлу.

Діти. Препарат Хартил® не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки даних щодо безпеки та ефективності застосування цього препарату для таких пацієнтів недостатньо.

Наявні в даний час дані щодо раміприлу описані в розділах «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції».

Передозування.

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

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату Хартил® містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна розрахувати за наявними даними). У кожній групі побічні явища представлені у порядку зменшення ступеня їх проявів.

Клас системи органів	Побічні реакції за частотою				
	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи		Еозинофілія	Зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію або агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення		Недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія

			кількості тромбоцитів		
З боку імунної системи					Анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл
З боку ендокринної системи					Синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)
Метаболічні та аліментарні розлади	Підвищення рівня калію у крові	Анорексія, зниження апетиту			Зниження рівня натрію у крові
Психічні розлади		Зниження настрою, тривожність, нервовість, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість	Стан сплутаної свідомості		Порушення уваги
З боку нервової системи	Головний біль, запаморочення	Вертиго, парестезія, агевзія, дисгевзія	Тремор, порушення рівноваги		Церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і транзиторна ішемічна атака; порушення психомоторних функцій; відчуття печіння; паросмія
З боку органів зору		Порушення зору, включаючи нечіткість зору	Кон'юнктивіт		

З боку органів слуху та лабіринту			Порушення слуху, дзвін у вухах		
З боку серцевої системи		Ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки			
З боку судинної системи	Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе	Відчуття припливів	Стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт		Феномен Рейно
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка	Бронхоспазм, у тому числі загострення астми; закладеність носа			
З боку шлунково-кишкового тракту	Запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, дискомфорт у животі, диспепсія, діарея, нудота, блювання	Панкреатит (у поодиноких випадках повідомляли про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній частині живота, включаючи	Глосит		Афтозний стоматит

		гастрит, запор, сухість у роті			
З боку гепатобіліарної системи		Підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубину	Холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин		Гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком)
З боку шкіри та її похідних	Висипання, зокрема макуло-папульозні	Ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; свербіж, гіпергідроз	Ексфоліативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз	Реакція фоточутливості	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	М'язові спазми, міалгія	Артралгія			
З боку нирок і сечовидільної системи		Порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення, погіршення			

		перебігу фонові протеїнурії, підвищення рівня сечовини у крові; підвищення рівня креатиніну у крові			
З боку репродуктив- ної системи та молочних залоз		Транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо			Гінекомастія
Загальний стан	Біль у грудях, втомлюва- ність	Пірексія	Астенія		

Термін придатності. 2 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

2. Актавіс ЛТД, Мальта.

Місцезнаходження виробника та адреса місця впровадження його діяльності.

1. 1165, м. Будапешт, вул. Бекенфельді, 118-120, Угорщина.

2. VLB015, VLB016, Булебел Індастріал будинок, м. Зейтун, ZTN3000, Мальта.