

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

## ХАРТИЛ®-Н (HARTIL®-H)

### **Склад:**

1 таблетка містить 2,5 мг раміприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 5 мг раміприлу і 25 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, гіпромелоза, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ та діуретики Код АТС C09BA05.

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Есенціальна гіпертензія у хворих, яким рекомендована комбінована терапія (раміприл та гідрохлоротіазид).

### **Протипоказання.**

– Підвищена чутливість до раміприлу та до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту), гідрохлоротіазиду та інших тіазидних діуретиків або інших похідних сульфоніламідів, а також до будь-якої допоміжної речовини.

- Ангіоневротичний набряк унаслідок введення інгібіторів АПФ в анамнезі.
  - Спадковий/ідіопатичний/ангіоневротичний набряк.
  - Стеноз ниркової артерії (двобічний або одnobічний у пацієнтів з однією ниркою).
  - Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або анурія.
  - Тяжкі порушення функції печінки і/або холестази; печінкова енцефалопатія.
- Застосування методів екстракорпоральної терапії, у результаті якої відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Спосіб застосування та дози.**

Хартил®-Н застосовувати внутрішньо. Приймати 1 раз на добу, зранку. Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки ковтають цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Препарат не слід жувати або подрібнювати.

#### *Дорослі*

Призначати комбінований препарат Хартил®-Н рекомендується лише після індивідуального підбору доз кожного з компонентів. Звичайна початкова доза становить 2,5 мг раміприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду. При необхідності дозу можна поступово збільшити до досягнення оптимального артеріального тиску, максимально допустимі дози – 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на день.

*Пацієнти, які приймають діуретики.*

З обережністю призначати пацієнтам, які отримували діуретики, тому що може виникнути гіпотензія на початку лікування. Потрібно знизити дозу діуретичного засобу або припинити лікування діуретиком до початку лікування препаратом Хартил®-Н.

*Пацієнти літнього віку і пацієнти з порушенням функції нирок.*

Для пацієнтів літнього віку і пацієнтів із кліренсом креатиніну від 30 до 60 мл/хв індивідуальні дози кожного з компонентів (раміприлу і гідрохлоротіазиду) необхідно ретельно підбирати до переходу на Хартил®-Н.

Доза препарату Хартил®-Н має бути якомога нижчою. Максимальна рекомендована добова доза становить 5 мг раміприлу і 25 мг гідрохлоротіазиду.

Пацієнти літнього віку.

Початкова доза має бути нижчою, та наступне титрування доз повинно бути більш поступовим через більшу можливість виникнення побічних ефектів, особливо у пацієнтів літнього віку (старше 65 років).

*Порушення функції печінки*

Лікування Хартилом®-Н пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки слід розпочинати під наглядом лікаря та у максимальній добовій дозі 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду.

Не допускається прийом препарату Хартил®-Н пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки і/або холестаазом.

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки раміприл + гідрохлоротіазид включає побічні реакції, що відбуваються у контексті артеріальної гіпотензії та/або втрати рідини при збільшенні діурезу. Активна речовина раміприл може спричинити стійкий сухий кашель, тоді як активна речовина гідрохлоротіазид може призвести до погіршення метаболізму глюкози, ліпідів та сечової кислоти. Дві активні речовини мають оборотний вплив на рівень калію в крові. Серйозні побічні реакції включають набряк Квінке або анафілактоїдні реакції, ниркова або печінкову недостатність, панкреатит, тяжкі шкірні реакції та нейтропенію/агранулоцитоз.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ); поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); непоширені ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко поширені ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ); невідомі (частота не може бути оцінена через відсутність даних).

*З боку системи крові і лімфи:* рідко – зниження гемоглобіну і гематокриту, лейкопенія, тромбоцитопенія, зменшення кількості еритроцитів; дуже рідко – агранулоцитоз, панцитопенія, еозинофілія, гемолітична анемія у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, нейтропенія, гемоконцентрація у випадку затримки рідини.

*З боку імунної системи:* частота невідома – анафілактичні або анафілактоїдні реакції на раміприл, можливі анафілактичні реакції на гідрохлоротіазид, збільшення антинуклеарних антитіл.

*З боку метаболізму та харчування:* часто – неконтрольований цукровий діабет, зниження толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози, сечової кислоти у крові,

подагра, підвищення рівня холестерину та/або тригліцеридів у крові за рахунок гідрохлоротіазиду; нечасто – анорексія, зниження апетиту, зниження рівня калію в крові, підвищене відчуття спраги за рахунок гідрохлоротіазиду; дуже рідко – підвищення рівня калію в крові за рахунок раміприлу; частота невідома – глюкозурія, метаболічний алкалоз, гіпохлоремія, гіпомагнемія, гіперкальцемія, зневоднення за рахунок гідрохлоротіазиду.

*Психічні порушення:* нечасто – пригнічений настрій, апатія, занепокоєння, нервозність, порушення сну (включаючи сонливість); частота невідома – страх, сплутаність свідомості, порушення уваги.

*Порушення функції нервової системи та органів чуття:* запаморочення, стомлюваність, головний біль, слабкість, сонливість, кон'юнктивіт, блефарит, занепокоєння, порушення нюху, порушення смаку (дизгевзія), втрата смаку (агевзія), відчуття жару, порушення рівноваги, парестезії; минуша короткозорість, нечіткість зору, шум у вухах, ішемія головного мозку, у тому числі ішемічний інсульт та транзиторна ішемічна атака, вертимо, тремор.

*З боку органів слуху:* дзвін у вухах, порушення слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* стенокардія, інфаркт міокарда, аритмії, відчуття серцебиття, тахікардія, периферичні набряки; артеріальна гіпотензія, зниження ортостатичного артеріального тиску, непритомність, припливи, тромбоз, судинний стеноз, гіперперфузії, феномен Рейно, васкуліт.

*З боку дихальної системи:* сухий кашель, бронхіт, дуже рідко – диспное, фарингіт, синусит, риніт, трахеобронхіт, ларингіт, бронхоспазм, включаючи астму, задишка, закладеність носа; частота невивчена – алергічний альвеоліт, гідрохлоротіазид може викликати некардіогенний набряк легенів.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея; дуже рідко – сухість у роті, анорексія, диспепсія, дисфагія, запор, біль у черевній порожнині, гастроентерит, панкреатит, гепатит, порушення функції печінки, підвищення рівня печінкових трансаміназ; гінгівіт, пов'язаний з гідрохлоротіазидом, афтозний стоматит, підвищення рівня ферментів підшлункової залози, сіалоаденіт унаслідок дії гідрохлоротіазиду.

*З боку гепатобіліарної системи:* холестатичний або цитолітичний гепатит, підвищення рівня печінкових ферментів та/або підвищення білірубіну, калькульозний холецистит, пов'язаний з гідрохлоротіазидом; гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярні порушення.

*Дерматологічні реакції:* набряк Квінке, як виняток у результаті може виникнути обструкція дихальних шляхів, псоріазоподібний дерматит, пітливість, макулопапульозний висип, свербіж, алопеція, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пухирчатка, загострення псоріазу, ексфоліативний дерматит, фоточутливість, оніхолізіс, псоріазоформна або пемфігоїдна екзантема або енантема, кропив'янка; системний червоний вовчак унаслідок дії гідрохлоротіазиду.

*Опорно-руховий апарат:* біль у м'язах, артралгія, м'язові спазми, слабкість м'язів, кістково-м'язова скутість, тетанія, пов'язана з гідрохлоротіазидом.

*З боку сечовидільної системи:* порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, підвищення діурезу, підвищення вмісту сечовини і креатиніну в сироватці крові, посилення вже існуючої протеїнурії, олігурія, набряки; інтерстиціальний нефрит пов'язаний з гідрохлоротіазидом.

*Сечостатева система:* зниження лібідо, тимчасове порушення ерекції, гінекомастія.

*Інші:* втома, слабкість, біль у грудях, гіпертермія.

### ***Передозування.***

***Симптоми:*** затримка сечі, посилений діурез, надмірна периферична вазодилатація, тяжка гіпотензія, серцева аритмія, тахікардія, порушення свідомості, судоми, шок, аритмія серця, брадикардія, електролітний дисбаланс, ниркова недостатність і паралітична кишкова непрохідність, кома, епілептичні припадки, парез. У пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози передозування гідрохлоротіазидом може спричинити гостру затримку сечі.

***Лікування:*** загальні заходи (промивання шлунка, застосування адсорбентів, сульфату натрію), якщо це можливо, протягом перших 30 хв; внутрішньовенне введення 0,9 % розчину натрію хлориду, катехоламінів, ангіотензину II (ангіотензінамід), застосування штучного водія ритму (при стійкій брадикардії). Гемодіаліз неефективний.

При виникненні ангіоневротичного набряку – негайне підшкірне введення 0,3-0,5 мл епінефрину (адреналіну) або повільне внутрішньовенне введення адреналіну; надалі – внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів. Також рекомендоване внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів та антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів.

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

Раміприлне рекомендується застосовувати у I триместрі вагітності і протипоказаний протягом II і III триместрів вагітності.

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, пацієнтам, які планують вагітність, необхідно перейти на альтернативний антигіпертензивний препарат, який має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Якщо вагітність діагностовано, 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 окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітор АПФ застосовується у II триместрі вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок і черепа.

Новонароджених, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно обстежувати на предмет артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Існує обмежений досвід застосування лікарського засобу у період вагітності, особливо у I триместрі вагітності. Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічного механізму дії гідрохлоротіазид та його застосування у II та III триместрі вагітності може призвести до таких ефектів у плода та новонародженого як жовтяниця, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенії. Гідрохлоротіазид протипоказаний при гестаційному набряку, гестаційній гіпертонії або пре еклампсії, застосування препарату може призвести до зниження кількості плазми та плацентарної гіпоперфузії. Гідрохлоротіазид протипоказаний при артеріальній гіпертензії у вагітних жінок, за винятком рідкісних ситуацій коли користь перевищує ризик. Оскільки немає достатньої інформації щодо застосування раміприлу під час годування груддю, його не рекомендують застосовувати і надають перевагу альтернативним засобам лікування з більш встановленим профілем безпеки, особливо якщо тількино або передчасно народився малюк.

### ***Діти.***

Хартил®-Не рекомендується застосовувати дітям через відсутність даних про безпеку і ефективність його застосування у цій віковій групі.

### **Особливості застосування.**

*Спеціальні застереження.*

*Пацієнти з можливим ризиком виникнення артеріальної гіпотензії.*

*–Пацієнти з вираженою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.*

У пацієнтів з вираженою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи може бути різке зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок, пов'язане із застосуванням інгібіторів АПФ, особливо коли інгібітор АПФ або супутній сечогінний лікарський засіб призначають уперше, або при збільшенні дозування.

Медичний нагляд та контроль артеріального тиску необхідний таким пацієнтам з вираженою активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як:

- пацієнти з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- пацієнти з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущим утрудненням притоку та відтоку лівого шлуночка (наприклад стеноз аортального або мітрального клапана);
- з однобічним стенозом ниркової артерії другої функціонуючої нирки.
- у яких існує або може розпочатися надмірне виведення рідини або хлориду натрію (включаючи пацієнтів, які приймають діуретики) з організму;
- з цирозом печінки та/або асцитом;
- які перенесли серйозні операції, або під час анестезії препаратами, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Перед початком лікування рекомендується усунути стани дегідратації, гіповолемії або надмірного виведення хлориду натрію (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю можливість проведення таких коригуючих заходів слід ретельно зважити стосовно ризику об'ємного перенавантаження).

### *Хірургія*

Рекомендується, щоб лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, такими як раміприл, по можливості було припинено за один день до операції.

Якщо це можливо, перед хірургічним втручанням (включаючи стоматологію), лікування препаратом слід припинити або ж зменшити його дозу. При проведенні екстрених операцій дозу лікарських засобів, що застосовуються для премедикації та анестезії, слід зменшити.

*Пацієнти з ризиком розвитку серцевої або церебральної ішемії при гострій артеріальній гіпотензії.*

Початкова фаза лікування вимагає спеціального медичного спостереження.

### *Первинний гіперальдостеронізм.*

Комбінація раміприлу та гідрохлоротіазиду є препаратом вибору для лікування первинного альдостеронізму. Якщо ця комбінація використовується для лікування пацієнтів з первинним альдостеронізмом, то контролювати рівень калію у плазмі крові не потрібно.

*Застосування хворим літнього віку.*

У хворих літнього віку збільшення дози слід проводити з обережністю.

Призначення цього препарату хворим літнього віку, які застосовують діуретики, та /або у яких діагностована серцева недостатність, а також хворим із порушеннями функції печінки або нирок, потребує особливої уваги. Дозу встановлює лікар індивідуально, залежно від реакції пацієнта на препарат.

*Застосування хворим з порушенням функції печінки.*

Електролітні порушення унаслідок терапії діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, може призвести до печінкової енцефалопатії у пацієнтів з захворюваннями печінки.

### *Моніторинг функцій нирок.*

Функціонирок слід оцінювати перед і під час лікування. Дозу слід коригувати, особливо у перші тижні лікування. Особливо пильний контроль необхідний за станом пацієнтів з нирковою недостатністю. Існує ризик порушення функцій нирок, особливо у хворих із застійною серцевою недостатністю або після трансплантації нирки.

### *Ниркова недостатність.*

У пацієнтів із захворюванням нирок тіазиди можуть прискорити розвиток уремії. У пацієнтів із захворюванням нирок також може виникнути ефект кумуляції активної речовини. Якщо процес розвитку ниркової недостатності прогресує, про що свідчить зростання небілкового азоту, треба ретельно переглянути та переоцінити лікування з урахуванням припинення терапії діуретиками.

### *Електролітний дисбаланс.*

Як і для будь-яких пацієнтів при терапії діуретиками, слід проводити визначення електролітів у сироватці крові через відповідні проміжки часу. Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть викликати дисбаланс рідини або електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз). Хоча гіпокаліємія може розвинути при застосуванні тіазидних діуретиків, супутня терапія раміприлом може зменшити дію діуретика, який викликає гіпокаліємію. Ризик розвитку гіпокаліємії найбільш великий у пацієнтів, хворих на цироз печінки, спостерігається швидкий діурез у пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів та які отримують супутню терапію кортикостероїдами або АКТГ. Перше вимірювання рівня калію у сироватці крові слід проводити протягом першого тижня після початку лікування. Якщо рівень калію низький, корекція дози не потрібна.

Зниження рівня натрію може протікати безсимптомно, тому регулярне контролювання має велике значення. Контролювання рівня натрію у сироватці крові потрібно частіше проводити у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів, хворих на цироз печінки.

Було продемонстровано, що тіазиди збільшують виведення магнію, що може призвести до гіпомагніємії.

### *Гіперкаліємія.*

Гіперкаліємія спостерігалася у деяких пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, у тому числі Хартил®-Н. Пацієнти, у яких може виникнути ризик розвитку гіперкаліємії, включають наступні групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю, пацієнти віком > 70 років, пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом, пацієнти, які застосовують солі калію, калійзберігаючі діуретики та інші засоби, які призводять до підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення рівня активних речовин або за рахунок таких умов як зневоднення, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз. Якщо одночасне застосування вищезазначених умов буде доцільним, то рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові.

### *Печінкова енцефалопатія.*

Електролітний дисбаланс наслідок терапії діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, може призвести до печінкової енцефалопатії у пацієнтів із захворюваннями печінки, симптоми порушення функції печінки, зокрема у перші тижні або місяці. У разі виникнення печінкової енцефалопатії лікування потрібно негайно припинити.

### *Гіперкальціємія.*

Гідрохлоротіазид стимулює реабсорбцію кальцію у нирках і може призвести до гіперкальціємії.

Це може призвести до зміни показників тесту функції пара-щитовидної залози.

### *Ангіоневротичний набряк.*

Ангіоневротичний набряк був зареєстрований у хворих, які лікувалися інгібіторами АПФ, у тому числі раміприлом. У разі виникнення ангіоневротичного

набряку лікування препаратом Хартил®-Н потрібно припинити. Лікування симптомів слід розпочати у найкоротший термін. Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря протягом від 12 до 24 годин. Інтестинальний ангіоневротичний набряк був зареєстрований у хворих, яких лікували інгібіторами АПФ. Такі хворі скаржилися на біль у животі (з нудотою і блюванням або без них).

*Анафілактичні реакції під час десенсибілізації.*

Імовірність і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інших алергенів збільшується при застосуванні інгібіторів АПФ. Лікування Хартил®-Н необхідно припинити до десенсибілізації.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.*

Нейтропенія/агранулоцитоз спостерігалася рідко, інформація про пригнічення кісткового мозку не надходила. Рекомендується контролювати рівень лейкоцитів у крові, можливе виникнення лейкопенії. Контроль рекомендується проводити на початку лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок, а також особливо у пацієнтів з колагенним захворюванням судин (наприклад червоний вовчак або склеродермія), а також у пацієнтів, які приймали лікарські засоби, що викликали зміну картини крові.

*Етнічні відмінності*

Інгібітори АПФ частіше викликають ангіоневротичний набряк у чорношкірих, ніж у білошкірих пацієнтів.

Як і інші інгібітори АПФ раміприл може виявитися менш ефективним для зниження артеріального тиску у чорношкірих пацієнтів, можливо, через високу розповсюдженість артеріальної гіпертензії з низьким рівнем реніну у чорношкірих пацієнтів.

*Спортсмени.*

Гідрохлоротіазид може дати позитивний результат при проведенні тесту при допінг-контролі.

*Метаболізм.*

Тіазидні діуретики можуть призвести до зниження толерантності до глюкози.

Хворим на цукровий діабет може знадобитися коригування дози інсуліну або перорального гіпоглікемічного лікарського засобу. Під час лікування тіазидними діуретиками латентний цукровий діабет може набути активної форми.

Тіазидні діуретики також можуть підвищити рівень холестерину та тригліцеридів. Можливий розвиток гіперурикемії або гострого нападу подагри у деяких хворих при застосуванні тіазидних діуретиків.

*Кашель*

При застосуванні інгібіторів АПФ можлива поява кашлю.

Характерно, що кашель є непродуктивним, стійким і проходить після припинення терапії. Можливість кашлю, викликаного інгібіторами АПФ, повинна розглядатися при здійсненні диференціальної діагностики кашлю.

*Інші.*

Реакція на препарат може виникнути у пацієнтів з/або алергією або бронхіальною астмою в анамнезі. Інформації про загострення системного червоного вовчака не надходило.

*Непереносимість лактози.*

Препарат містить моногідрат лактози. Його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, спадковим дефіцитом лактази саамі або синдромом невсмоктування глюкози-галактози.

Не рекомендується вживати алкогольні напої під час лікування препаратом.

З обережністю призначають препарат хворим на подагру, а також цукровий діабет, особливо тим, які застосовують інсулін та пероральні протидіабетичні засоби.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемо фільтрація з певними мембранами з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітриловими), а також аферез ліпопротеїдів низької щільності з декстрин сульфатом, унаслідок підвищеного ризику тяжких анафілактоїдних реакцій. Якщо потрібне таке лікування, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або іншого класу антигіпертензивних засобів.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботу 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 препаратів. Після приймання першої дози або при збільшенні дози не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

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

*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 гіперкаліємії, тому необхідний ретельний моніторинг рівня калію у плазмі крові.

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

*Вазопресорнісимпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопроterenол, добута мін, допамін, епінефрин), які можуть зменшувати антигіпертензивних ефект раміприлу):* рекомендується контроль артеріального тиску.

*Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, які можуть змінювати кількість клітин крові.* підвищена ймовірність 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 та ацетилсаліцилова кислота:* припускається зниження антигіпертензивного ефекту раміприлу. Тому сумісне застосування інгібіторів АПФ і нестероїдних протизапальних засобів може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок та збільшенням рівня калію в крові.

*Пероральні антикоагулянти:* гідрохлоротіазид знижує антикоагулянтний ефект.

*Кортикостероїди, АКТГ, амфотерицин В, карбеноксолон, велика кількість лакриці,*



*проносні засоби (у разі тривалого застосування), та інші калійзберігаючі діуретики або знижений рівень калію у плазмі крові: підвищують ризик розвитку гіпокаліємії. Порушення електролітного балансу (наприклад гіпокаліємія, гіпомагніємія) підвищує протиаритмічну токсичність або знижує антиаритмічний ефект препаратів наперстянки, активні речовини якої подовжують інтервал QT та антиаритмічних засобів.*

*Метилдопа: можливий гемоліз.*

*Холестирамін або інші іонообмінники: знижують засвоєння гідрохлоротіазиду. Сульфаніламідні діуретики слід приймати за 1 годину до або через 4-6 годин після прийому препарату.*

*Міорелаксанти (типу кураре): можливе посилення дії міорелаксантів.*

*Солі кальцію та препарати, які підвищують рівень кальцію у плазмі крові підвищення рівня концентрації кальцію у сироватці крові слід очікувати при одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом, тому контролювати їх не потрібно.*

*Карбамазепін: можливий ризик розвитку гіпонатріємії внаслідок адитивного ефекту з гідрохлоротіазидом.*

*Контрастні препарати, які містять йод: у разі дегідратації, індукованої діуретиками, у тому числі гідрохлоротіазидом, існує підвищений ризик розвитку ниркової недостатності, це особливо важливо при дозуванні контрастних препаратів, які містять йод.*

*Пеніцилін: гідрохлоротіазид виділяється у дистальних каналцях і знижує екскрецію пеніциліну.*

*Хінін: гідрохлоротіазид знижує екскрецію хініну.*

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Комбінація раміприл/гідрохлоротіазид має антигіпертензивний та діуретичний ефекти. Антигіпертензивні ефекти обох речовин доповнюють один одного, а гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду зменшує раміприл.

### Раміприл

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, пригнічує фермент дипептидил-карбоксіпептидазу I (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа II), який каталізує перетворення ангіотензину I тканинами в активний вазоконстриктор ангіотензин II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зменшення кількості ангіотензину II і пригнічення розпаду брадикініну спричиняє розширення судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює викид альдостерону, раміприлат призводить до зменшення викиду альдостерону. Підвищення активності брадикініну сприяє кардіопротекторним ефектам раміприлу і захищає ендотелій.

Застосування раміприлу спричиняє виражене зниження периферичного артеріального опору. Зазвичай не спостерігається істотних змін швидкості ниркового плазмотоку і клубочкової фільтрації.

Раміприл знижує артеріальний тиск без компенсаторного частішання пульсу. Антигіпертензивний ефект досягається через 1-2 години після прийому однієї дози. Ступінь вираженості ефекту досягає максимуму через 3-6 годин після прийому. Як правило, антигіпертензивний ефект після разового застосування триває не менше 24 годин. При тривалому лікуванні раміприлом максимальний антигіпертензивний ефект зазвичай досягається через 2-4 тижні, і його вдається підтримувати протягом 2 років. Різде припинення прийому раміприлу не спричиняє швидке і надмірне підвищення артеріального тиску.

### Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид – тіазидний діуретик. Він пригнічує реабсорбцію натрію і хлору у дистальних каналцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується підвищеним сечоутворенням (через осмотичне зв'язування води). Екскреція калію і магнію збільшується, а сечової кислоти – зменшується. Високі дози спричиняють посилення екскреції бікарбонату, а тривалий прийом зменшує також екскрецію кальцію.

Можливі механізми антигіпертензивної дії включають: зміну натрієвого балансу, зменшення об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміну опору ниркових судин або зниження реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

Екскреція електролітів і води розпочинається приблизно через 2 години після прийому, максимальний ефект досягається через 3-6 годин і триває протягом 6-12 годин. Антигіпертензивний ефект досягається через 3-4 дні лікування і триває протягом 1 тижня після завершення застосування препарату.

При тривалому лікуванні зниження артеріального тиску досягається при застосуванні менших доз, ніж необхідно для діуретичного ефекту. Зниження артеріального тиску супроводжується незначним підвищенням швидкості клубочкової фільтрації, судинного опору ниркового русла та активності реніну у плазмі крові.

Діуретики-тіазиди можуть порушувати продукування грудного молока.

#### *Фармакокінетика.*

Раміприл швидко абсорбується з травного тракту (не менше 56 % введеної дози) і максимальна його концентрація у плазмі крові досягається протягом однієї години. Раміприл майже повністю метаболізується (в основному – у печінці) з утворенням активних та неактивних продуктів. Його активний метаболіт, раміприлат, приблизно в

6 разів активніший за раміприл. Максимальна концентрація його у плазмі крові досягається через 2-4 години. Серед відомих неактивних метаболітів – дикетопіперазиновий ефір, дикетопіперазинова кислота, а також глюкуроніди раміприлу та раміприлату. Зв'язування раміприлу та раміприлату з білками крові становить приблизно 73 % та 56 % відповідно. В умовах застосування звичайних доз (1 раз на добу) рівноважна концентрація препарату у плазмі крові досягається на 4-й день застосування препарату. Після застосування 60 % дози виводиться із сечею (в основному у формі метаболітів), а близько 40 % – з калом. Приблизно 2 % введеної дози виділяється із сечею у незміненому вигляді.

Після перорального застосування 70% гідрохлоротіазиду всмоктується у дванадцятипалій кишці та верхній порожній кишці. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,5 – 4 годин. Він зв'язується з білками плазми приблизно на 40 %.

95 % гідрохлоротіазиду виводиться нирками. Виведення є результатом каналцевої екскреції. Період напіввиведення – від 5 до 15 годин. Зазвичай терапевтичний ефект гідрохлоротіазиду досягається через 2 години після прийому, а максимальний – через

2-4 години.

Дія цієї комбінації зазвичай триває до 24 годин. Оптимальне зниження артеріального тиску спостерігається через 3-4 тижні лікування.

**Фармацевтичні характеристики.****Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки 2,5/12,5 мг

Білі овальні таблетки з рискою з обох боків, з одного боку таблетки – гравірування чисел «2,5» і «12,5» з обох боків від риси.

таблетки 5/25 мг

Білі овальні таблетки з рискою з обох боків, з одного боку таблетки – гравірування чисел «5» і «25» з обох боків від риси.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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

**Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС/EGIS Pharmaceuticals PLC  
Альфамед Фарбіл Арцнайміттель ГмбХ Alphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH.

**Місцезнаходження.**

1165, м. Будапешт, вул. Бекенфельд 118-120, Угорщина / 1165, Budapest, Bokenyfold út.  
118-120, Hungary

Д-37081 Готтінген, Хілдебрандштр. 12, Німеччина / D-37081 Göttingen, Hildebrandstr. 12,  
Germany