

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. Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до раміприлу й інших інгібіторів АПФ, тіазидів або похідних сульфонамідів, а також до будь-якої допоміжної речовини.
- Ангіоневротичний набряк внаслідок введення інгібіторів АПФ в анамнезі.
- Спадковий/ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/1,73 м² площі поверхні тіла) або анурія.
- Тяжкі порушення функції печінки і/або холестази.
- Вагітність (другий і третій триместр) і період годування груддю.
- Діти (віком до 18 років).

Спосіб застосування та дози.

Хартил®-Н застосовують внутрішньо. Приймають 1 раз на добу, зранку. Таблетки ковтають цілими (при необхідності можна ділити навпіл, але приймати не розжовуючи), запивають достатньою кількістю рідини. Препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Дорослі

Призначати комбінований препарат Хартил®-Н рекомендується лише після індивідуального підбору доз кожного з компонентів. Дозу можна збільшувати з інтервалом не менше 3 тижнів. Звичайна початкова доза становить 2,5 мг раміприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Звичайна підтримуюча доза становить 2,5 мг раміприлу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 5 мг раміприлу і 25 мг гідрохлоротіазиду. Максимальна рекомендована добова доза становить 5 мг раміприлу і 25 мг гідрохлоротіазиду. Лише у виняткових випадках максимальну дозу можна збільшити до 10 мг раміприлу і 50 мг гідрохлоротіазиду.

Літні пацієнти і пацієнти з порушенням функції нирок

Для літніх пацієнтів 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 повинна бути якомога нижчою. Максимальна рекомендована добова доза становить 5 мг раміприлу і 25 мг гідрохлоротіазиду.

Порушення функції печінки

До переходу на Хартил®-Н пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції печінки слід підібрати дозу раміприлу.

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

Поєднання фіксованих доз двох інгредієнтів препарату Хартил[®]-Н показано тим пацієнтам, у яких застосування раміприлу або гідрохлоротіазиду окремо не знижує артеріальний тиск.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, непритомність, тромбоемболічні захворювання, дуже рідко - стенокардія, інфаркт міокарда, аритмії, відчуття серцебиття, тахікардія, динамічне порушення мозкового кровообігу, крововилив у мозок, загострення хвороби Рейно, васкуліт, захворювання вен, тромбози, емболії.

З боку органів шлунково-кишкового 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.

Порушення функції нервової системи та органів чуття: запаморочення, стомлюваність, головний біль, слабкість, сонливість, кон'юнктивіт, блефарит, занепокоєння, порушення нюху, порушення рівноваги, парестезії; мінуща короткозорість, нечіткість зору, дзенькіт у вухах.

З боку дихальної системи: сухий кашель, бронхіт, дуже рідко – диспное, фарингіт, синусит, риніт, трахеобронхіт, ларингіт, бронхоспазм.

Порушення системи крові і лімфи: рідко - зниження гемоглобіну і гематокриту, лейкопенія, тромбоцитопенія; дуже рідко - агранулоцитоз, панцитопенія, еозинофілія, гемолітична анемія у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази.

Порушення метаболізму і живлення: гіпокаліємія, підвищення рівня сечової кислоти, сечовини і креатиніну в крові, гіперглікемія, подагра; гіпонатріємія, зниження рівня магнію, гіперхлоремія, гіперкальціємія; порушення водно-електролітного балансу, гіпохлоремія, метаболічний алкалоз; збільшення рівня тригліцеридів у сироватці, гіперхолестеринемія, підвищення сироваткової амілази, декомпенсація діабету.

Психічні порушення: апатія, нервозність; страх, сплутаність свідомості, порушення сну.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, протеїнурія, олігурія, набряки.

Алергічні реакції: кропив'янка, висип, мультиформна еритема, фотосенсибілізація, ангіоневротичний набряк; дуже рідко - синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, системний червоний вовчак, алопеція.

Інші: зменшення маси тіла, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, артралгія/артрит, міалгія, м'язові спазми, пропасниця, зниження лібідо, імпотенція.

Передозування.

Симптоми: затримка сечі, тяжка гіпотензія, серцева аритмія, тахікардія, порушення свідомості, судоми, шок, аритмія серця, брадикардія, електролітний дисбаланс, ниркова недостатність і паралітична кишкова непрохідність.

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

При виникненні ангіоневротичного набряку – негайне підшкірне введення 0,3-0,5 мл епінефрину (адреналіну) або повільне внутрішньовенне введення адреналіну; надалі – внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів. Також рекомендовано внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів та антагоністів H₂-рецепторів.

Особливості застосування.

Необхідно дотримуватись обережності при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на малосольовій або безсольовій дієті (підвищений ризик розвитку

артеріальної гіпотензії). У хворих із серцевою недостатністю препарат може спричинити розвиток значно вираженої артеріальної гіпотензії, яка у деяких випадках супроводжується олігурією або азотемією і (рідко) гострою нирковою недостатністю.

Пацієнти з підвищеним ризиком виникнення значно вираженої артеріальної гіпотензії після прийому першої дози препарату, а також після підвищення дози препарату або сечогінного засобу повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря, особливо в перші 2 тижні лікування. Хворим із серцевою недостатністю або зляканою артеріальною гіпертензією лікування препаратом розпочинають у стаціонарі.

Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для продовження лікування після стабілізації артеріального тиску. У разі повторного виникнення вираженої гіпотензії слід зменшити дозу або відмінити препарат.

Оскільки Хартил[®]-Н містить гідрохлоротіазид, лікування із застосуванням інших діуретичних засобів, якщо це можливо, повинно бути припинено за 2-3 дні до початку лікування препаратом. У подальшому, за необхідності застосування діуретичних засобів, можна поновити їх прийом під наглядом лікаря.

Необхідно попередити пацієнтів про необхідність негайно звернутися до лікаря у випадку проявів пропасниці, збільшення лімфатичних вузлів та/або розвитку ангіни (ці симптоми можуть бути пов'язані з розвитком агранулоцитозу).

На початку лікування та регулярно в процесі терапії препаратом контролюють кількість лейкоцитів, рівень гемоглобіну в периферичній крові, рівень калію, креатиніну та активність печінкових ферментів крові, особливо у хворих із порушеннями функції нирок, пацієнтів, які застосовують алопуринол або прокаїнамід, імунодепресанти, в тому числі цитостатичні засоби.

Слід мати на увазі, що при застосуванні раміприлу у хворих з аутоімунними захворюваннями і синдромами збільшується ризик розвитку нейтропенії.

У разі проведення термінового гемодіалізу хворого попередньо переводять на інший антигіпертензивний засіб (але не інгібітор АПФ).

Не рекомендується застосовувати діалізні мембрани AN69 разом з інгібіторами АПФ (через можливість розвитку у пацієнтів анафілактоїдних реакцій). Якщо в анамнезі є вказівки щодо розвитку ангіоневротичного набряку, не пов'язаного з прийомом інгібіторів АПФ, тоді у цих хворих існує підвищений ризик його розвитку при прийомі препарату.

Непереносимість лактози

Препарат містить моногідрат лактози.

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

Вагітність

Не рекомендується застосовувати Хартил[®]-Н протягом першого триместру вагітності. У разі планованої або підтвердженої вагітності необхідно якнайшвидше перейти на інший препарат.

Хартил[®]-Н протипоказаний протягом другого і третього триместрів вагітності, оскільки він може спричинити появу симптомів інтоксикації у плода (пригнічення функції нирок, олігогідрамніон, затримку скостеніння черепа) і немовляти (ниркова недостатність у немовлят, гіпотензія, гіперкаліємія).

Період годування груддю

Хартил[®]-Н протипоказаний у період годування груддю. І раміприл, і гідрохлоротіазид виділяються в грудне молоко людини. Тому, якщо лікування цим препаратом необхідне для матері, годування груддю слід припинити.

Діти

Хартил[®]-Н не рекомендується дітям і підліткам (віком до 18 років) через відсутність даних щодо безпеки і ефективності препарату для цієї вікової групи.

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

Хартил[®]-Н чинить слабкий або помірний вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. Завдяки відмінностям в індивідуальних реакціях у деяких людей може порушуватися здатність керувати автомобілем, працювати з механізмами, а також виконувати інші види робіт без твердої опори для ніг. Це особливо виражено на початку лікування, після збільшення дози і при одночасному прийомі алкоголю.

Особливі заходи безпеки.

Не рекомендується вживати алкогольні напої під час лікування препаратом.

Якщо це можливо, перед хірургічним втручанням (включаючи стоматологію), лікування препаратом повинно бути припинено або ж зменшено його дозу. При проведенні екстрених операцій доза лікарських засобів, що застосовуються для премедикації й анестезії повинна бути зменшена.

Призначення цього препарату літнім хворим, 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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування антигіпертензивних, сечогінних препаратів, опіоїдних аналгетиків, деяких анестезуючих засобів, трициклічних антидепресантів й антипсихотичних засобів може спричинити посилення антигіпертензивної дії препарату.

При одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (наприклад ацетилсаліцилової кислоти, індометацину), естрогенів, симпатоміметиків або солі можливе зниження антигіпертензивної дії препарату.

Одночасне застосування з препаратами калію, калійзберігаючими діуретиками (наприклад із амілоридом, спіронолактоном, триамтереном) може підвищувати вміст калію в крові.

Одночасне застосування раміприлу з препаратами літію не рекомендоване, оскільки така комбінація може спричинити підвищення ризику токсичності препаратів літію.

При поліурії, спричиненої препаратами літію, гідрохлоротіазид може стати причиною парадоксального антидіуретичного ефекту.

Одночасне застосування з протидіабетичними лікарськими засобами (пероральними гіпоглікемічними засобами, інсуліном) може призводити до підвищення цукрознижувального ефекту з ризиком виникнення гіпоглікемії. Дане явище спостерігалось найчастіше протягом перших тижнів комбінованого лікування у пацієнтів із нирковою недостатністю.

При одночасному застосуванні з алопуринолом, цитостатичними препаратами, імунодепресантами, кортикостероїдами, прокаїнамідом зростає ризик виникнення лейкопенії.

Гідрохлоротіазид може посилювати токсичний вплив саліцилатів (> 3 г/день) на ЦНС.

Препарат може потенціювати ефект алкоголю.

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 вазодилататора брадикініну. Зменшення кількості ангіотензину II і пригнічення розпаду брадикініну спричинює 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. Звичайно не спостерігається істотних змін швидкості ниркового плазматому і клубочкової фільтрації.

Раміприл знижує артеріальний тиск без компенсаторного частішання пульсу. Антигіпертензивний ефект досягається через 1-2 год після прийому однієї дози. Ступінь вираженості ефекту досягає максимуму через 3-6 год після прийому. Як правило, антигіпертензивний ефект після разового застосування триває не менше 24 год. 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 спричинює швидке і надмірне підвищення артеріального тиску.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид – тіазидний діуретик. Він пригнічує реабсорбцію натрію і хлору в дистальних каналцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується підвищенням сечоутворенням (через осмотичне зв'язування води). Екскреція калію і магнію збільшується, а сечової кислоти – зменшується. Високі дози спричинюють 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 електrolітів і води розпочинається приблизно через 2 год після прийому, максимальний ефект досягається через 3-6 год і триває протягом 6-12 год. 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 й активності реніну в плазмі.

Діуретики-тіазиди можуть порушувати вироблення грудного молока.

Фармакокінетика.

Раміприл швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту (не менше 56 % введеної дози) і максимальна його концентрація в плазмі крові досягається протягом однієї години. Раміприл майже повністю метаболізується (в основному – в печінці) з утворенням активних та неактивних продуктів. Його активний метаболіт, раміприлат, приблизно в 6 разів активніший за раміприл. Максимальна концентрація його в плазмі крові досягається через 2-4 год. 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 (один раз на добу) рівноважна концентрація препарату в 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 в незміненому вигляді.

Після перорального застосування 70% гідрохлортиазиду всмоктується у дванадцятипалій кишці та верхній порожній кишці. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,5 – 4 год. Він зв'язується з білками плазми приблизно на 40 %. 95 % гідрохлортиазиду виводиться нирками. Виведення є результатом канальцевої екскреції. Період напіввиведення – від 5 до 15 год. Звичайно терапевтичний ефект гідрохлортиазиду досягається через 2 год після прийому, а максимальний - через 2 – 4 год. Дія цієї комбінації звичайно триває до 24 год. 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 на обох боках, з одного боку таблетки – гравірування чисел «2,5» і «12,5» по обидва боки від риси.

таблетки 5/25 мг

Білі овальні таблетки з рискою на обох боках, з одного боку таблетки – гравірування чисел «5» і «25» по обидва боки від риси.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 блістера в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС