

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ХАРТИЛ® (HARTIL®)

Регистрационный номер: _____

Торговое название: ХАРТИЛ®

Международное непатентованное название: рамиприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав: каждая таблетка содержит активного вещества рамиприла 1,25, 2,5, 5 или 10 мг. Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный 1500, натрия кроскармеллоза, натрия стеарил фумарат, таблетки по 2,5 мг также содержат: железа оксид желтый, а таблетки по 5 мг: железа оксид красный, железа оксид желтый.

Описание

Таблетки 1,25 мг: Белые или почти белые овальные плоские таблетки с фаской.

Таблетки 2,5 мг: Желтые или светло-желтые, возможно с мраморной поверхностью, плоские овальные таблетки с фаской.

Таблетки 5 мг: Светло-розовые или оранжево-розовые, возможно с мраморной поверхностью плоские овальные таблетки с фаской.

Таблетки 10 мг: Белые или почти белые плоские овальные таблетки с фаской.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

Код АТХ: C09AA05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Рамиприл ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), в результате чего (независимо от активности ренина плазмы) развивается гипотензивный эффект (в положении больного «лежа и «стоя») без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Подавление активности АПФ уменьшает уровень ангиотензина II, что ведет, в свою очередь, к снижению секреции альдостерона. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II, за счет устранения отрицательной обратной связи, происходит повышение активности ренина плазмы. Рамиприл действует на АПФ, циркулирующий в крови и находящийся в тканях, в т.ч. сосудистой стенке. Уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) или постнагрузку, давление в легочных капиллярах (преднагрузку); повышает сердечный выброс и увеличивает толерантность к нагрузке.

При длительном применении рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией.

Рамиприл уменьшает частоту аритмий при реперфузии миокарда, улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Рамиприл препятствует распаду брадикинина и стимулирует образование оксида азота (NO) в эндотелии.

Антигипертензивный эффект начинается через 1-2 часа после приема препарата внутрь, максимальный эффект развивается в течение 3-6 часов и сохраняется в течение 24 часов. При ежедневном применении антигипертензивный эффект увеличивается в течение 3-4 недель и сохраняется при длительном лечении (1-2 года). Антигипертензивная эффективность не зависит от

пола, возраста и массы тела пациента. У пациентов с острым инфарктом миокарда рамиприл ограничивает зону распространения некроза, улучшает прогноз жизни; уменьшает летальность в ранний и отдаленный периоды инфаркта миокарда, частоту возникновения повторных инфарктов; уменьшает выраженность проявлений сердечной недостаточности, замедляет ее прогрессирование.

При длительном приеме (не менее 6 мес.) редуцирует степень легочной гипертензии у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца.

Рамиприл понижает давление в портальной вене при портальной гипертензии; тормозит микроальбуминурию (в начальных стадиях) и ухудшение почечной функции у пациентов с выраженной диабетической нефропатией. При недиабетической нефропатии, сопровождающейся протеинурией (свыше 3 г/сут) и почечной недостаточностью, замедляет дальнейшее ухудшение функции почек, уменьшает протеинурию, риск повышения уровня креатинина или развития терминальной почечной недостаточности.

Фармакокинетика:

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Степень всасывания - не менее 50-60% введенной дозы. Почти полностью метаболизируется (в основном - в печени) с образованием активных и неактивных метаболитов. Его активный метаболит – рамиприлат подавляет активность АПФ примерно в 6 раз сильнее, чем рамиприл. Максимальная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается через 2-4 часа. Среди известных неактивных метаболитов - дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновая кислота, а также глюкурониды рамиприла и рамиприлата. Связывание рамиприла и рамиприлата с белками плазмы крови составляет примерно 73% и 56% соответственно. При приеме обычных доз 1 раз в сутки равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается к 4-му дню приема препарата.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) для рамиприла – 5,1 ч, $T_{1/2}$ для рамиприлата 13-17 часов.

Рамиприл имеет многофазный фармакокинетический профиль. После приема внутрь 60% дозы выводится с мочой (в основном в форме метаболитов), а примерно 40% - с калом. Примерно 2 % введенной дозы выделяется с мочой в неизменном виде.

Выведение рамиприла, рамиприлата и неактивных метаболитов с мочой снижается при почечной недостаточности (что повышает концентрацию рамиприлата).

Снижение ферментативной активности в печени при нарушении ее функции приводит к замедлению преобразования рамиприла в рамиприлат, что может вызвать повышение уровня рамиприла.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия.

Хроническая сердечная недостаточность.

Хроническая сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой.

Диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия).

Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ишемической болезнью сердца, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к рамиприлу или любому другому компоненту препарата.

Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ.

Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки.

Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика.

Беременность и период лактации.

Первичный гиперальдостеронизм.

Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин)

С осторожностью

Гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек); тяжелая первичная злокачественная артериальная гипертензия; тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД), нестабильная стенокардия, тяжелые желудочковые нарушения ритма, терминальная стадия ХСН, декомпенсированное "легочное" сердце, заболевания, требующие назначения глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов (отсутствие клинического опыта) - в т.ч. при системных заболеваниях соединительной ткани, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, гиперкалиемия, гипонатриемия (в т.ч. на фоне диуретиков и диеты с ограничением потребления Na⁺), начальные или выраженные проявления дефицита жидкости и электролитов; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в т.ч. диарея, рвота), сахарный диабет, угнетение костномозгового кроветворения, состояние после пересадки почки, пожилой возраст, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Существует лишь ограниченный опыт применения рамиприла у больных, находящихся на диализе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (примерно 1 стакан). Таблетки можно принимать независимо от времени приема пищи. Дозировку следует установить для каждого больного индивидуально с учетом терапевтического эффекта и переносимости.

Артериальная гипертензия: рекомендуемая начальная доза - 2,5 мг один раз в день (ежедневно по 1 таблетке Хартил 2,5 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2-3 недели. Обычная поддерживающая доза составляет 2,5-5 мг в день (1 таблетка Хартил 2,5 мг или 1 таблетка 5 мг). Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Хроническая сердечная недостаточность: рекомендуемая начальная доза - 1,25 мг один раз в день (ежедневно по 1 таблетке Хартила 1,25 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2-3 недели. При необходимости приема более 2,5 мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг.

Лечение после инфаркта миокарда: прием препарата рекомендуется начинать на 3 - 10 день после острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза, в зависимости от состояния больного и времени, прошедшего после острого инфаркта миокарда, составляет по 2,5 мг 2 раза в сутки (2 таблетки Хартила 1,25 мг или 1 таблетка Хартила 2,5 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от терапевтического эффекта, начальную дозу можно удвоить до 5 мг (2 таблетки Хартила 2,5 мг или 1 таблетка Хартила 5 мг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг. При непереносимости препарата следует снизить дозу.

Недиабетическая или диабетическая нефропатия: рекомендуемая начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки (ежедневно по 1 таблетке Хартила 1,25 мг). В зависимости от терапевтического эффекта, дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2-3 недели. При необходимости приема более 2,5

мг препарата, эту дозу можно принимать сразу или разделить на два приема. Рекомендуемая максимальная суточная доза - 5 мг.

Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений: рекомендуемая начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости препарата, через одну неделю приема дозу следует повысить вдвое по сравнению с начальной. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Рекомендуемая поддерживающая доза - 10 мг один раз в день.

Особые группы пациентов

Пожилые больные: применение рамиприла у пожилых больных, принимающих диуретики и/или с сердечной недостаточностью, а также нарушения функции печени или почек, требует особого внимания. Дозировку следует устанавливать индивидуальным подбором доз в зависимости от реакции на препарат.

Больные с почечной недостаточностью: при умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина от 20 до 50 мл/мин в расчете на 1,73 м² поверхности тела) начальная доза обычно составляет 1,25 мг 1 раз в сутки (одна таблетка Хартил 1,25 в сутки). Максимальная суточная доза не должна превышать 5 мг.

Если клиренс креатинина не измерен, его можно вычислить по уровню креатинина сыворотки крови с применением уравнения Кокрофта (Cockcroft):

Для мужчин: клиренс креатинина (мл/мин) = [масса тела в кг x (140 - возраст)/72 x креатинин сыворотки (мг/дл)].

Для женщин: результат вычисления по приведенному выше уравнению умножить на 0,85.

Нарушения функции печени: при нарушениях функции печени может одинаково часто наблюдаться сниженный или повышенный эффект на прием препарата Хартил, поэтому на ранних стадиях лечения больные с нарушениями функции печени нуждаются в тщательном медицинском наблюдении. Максимальная суточная доза в таких случаях не должна превышать 2,5 мг.

У больных, получающих диуретическую терапию, из-за риска значительного снижения артериального давления (АД) следует рассмотреть возможность временной отмены или хотя бы снижения дозы диуретиков, не менее чем за 2-3 дня (или больший срок, в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала приема препарата Хартил. Для больных, ранее получавших диуретики, обычно начальная доза составляет 1,25 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия, редко – аритмия, усиление нарушения кровообращения органов, вызванные сужением кровеносных сосудов. При чрезмерном снижении АД, в основном у больных с ишемической болезнью сердца и клинически значимым сужением сосудов головного мозга, может развиваться ишемия миокарда (стенокардия или инфаркт миокарда) и ишемия головного мозга (возможно с динамическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом).

Со стороны мочеполовой системы: развитие или усиление почечной недостаточности, усиление существующей протеинурии, уменьшение объема мочи (в начале приема препарата), снижение либидо.

Со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, парестезии, нервная возбудимость, беспокойство, тремор, мышечный спазм, нарушения настроения; при использовании в высоких дозах - бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, обмороки.

Со стороны органов чувств: вестибулярные нарушения, нарушения вкуса (например, металлический вкус), обоняния, слуха и зрения, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в эпигастриальной области, сухость во рту, жажда, снижение аппетита, стоматит, повышенной чувствительности или воспаления слизистой оболочки щек, панкреатит, редко - гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени с развитием острой печеночной недостаточности.

Со стороны дыхательной системы: "сухой" кашель, бронхоспазм (у пациентов с повышенной возбудимостью кашлевого рефлекса), одышка, ринорея, ринит, синусит, бронхит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, конъюнктивит, фотосенсибилизация; редко - ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырчатка (пемфигус), серозит, онихолиз, васкулит, миозит, миалгия, артралгия, артрит, эозинофилия.

Со стороны органов кроветворения: анемия, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Может произойти снижение числа эритроцитов. Депрессия костного мозга.

Прочие: судороги, алопеция, гипертермия, потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, повышение уровня азота мочевины, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, крайне редко - повышение титра антинуклеарного фактора.

Влияние на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация черепа, гипоплазия легких.

Передозировка:

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность.

Лечение: в случае легкой передозировки - промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия (желательно в течение 30 минут после приема).

При острой передозировке: контроль и поддержка жизненноважных функций в условиях отделения интенсивной терапии; при снижении АД - введение катехоламинов и ангиотензина II. Больного уложить на спину с возвышенным положением ног, вводить дополнительные количества жидкости и натрия.

Неизвестно, ускоряют ли выведение рамиприла форсированный диурез, гемофильтрация и коррекция рН мочи. Это следует учитывать при рассмотрении возможности гемодиализа и гемофильтрации (см. также раздел "Противопоказания").

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Аллопуринол, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, вызывающие изменения крови: повышение риска нарушений со стороны системы кроветворения.

Противодиабетические препараты (инсулин или производные сульфомочевины): чрезмерное снижение уровня сахара крови. Этот феномен может быть связан с тем, что ингибиторы АПФ могут повышать чувствительность тканей к инсулину.

Антигипертензивные средства (например, диуретики) или другие средства, обладающие антигипертензивным действием (например, нитраты, трициклические антидепрессанты и анестетики): возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Соли калия и калийсберегающие диуретики, гепарин: не рекомендуется одновременный прием с рамиприлом из-за риска развития гиперкалиемия.

Соли лития: повышение уровня лития в сыворотке крови увеличивает риск кардио- и нефротоксичности.

Нестероидные противовоспалительные препараты и соли (натрия): снижение эффективности ингибиторов АПФ.

Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактикоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактикоидные реакции

также отмечались у пациентов, подвергнутых аферезу липопротеинов низкой плотности с поглощением сульфатом декстрана.

При десенсибилизирующей терапии, проводимой для снижения аллергической реакции на укусы насекомых (например, пчел и ос) во время приема ингибиторов АПФ: может возникнуть тяжелая, угрожающая жизни анафилактоидная реакция (падение артериального давления, нарушение дыхания, рвота, кожные реакции). Поэтому ингибиторы АПФ нельзя давать больным, получающим десенсибилизирующую терапию.

Алкоголь: рамиприл может усилить действие алкоголя.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения препаратом Хартил необходим регулярный медицинский контроль.

После приема первой дозы, а также при увеличении дозировки диуретика и/или Хартила больные должны находиться в течение 8 ч. под врачебным наблюдением во избежание развития неконтролируемой гипотензивной реакции, рекомендуется многократное измерение АД.

По возможности следует скорректировать дегидратацию, гиповолемию, снижение числа эритроцитов до начала приема препарата. Если эти нарушения носят тяжелый характер, прием рамиприла не следует начинать или продолжать до принятия мер, предупреждающих чрезмерное падение АД и нарушение функции почек.

Тщательное наблюдение требуется больным с поражением почечных сосудов (например, клинически незначимым стенозом почечной артерии или гемодинамически значимым стенозом артерии единственной почки), нарушением функции почек, при выраженном снижении АД, в основном у больных с сердечной недостаточностью, а также после трансплантации почки.

Нарушение функции почек можно выявить по повышенным уровням мочевины и креатинина сыворотки крови, особенно если пациент принимает диуретики.

Из-за снижения синтеза ангиотензина II и секреции альдостерона, в сыворотке крови может снизиться уровень натрия и повыситься уровень калия. Гиперкалиемия чаще встречается при нарушении функций почек (например, при диабетической нефропатии) или при одновременном приеме с калийсберегающими диуретиками.

В случае чрезмерного снижения АД больного следует уложить и приподнять нижние конечности; также может потребоваться введение жидкости и другие меры.

Изменения крови более вероятны у пациентов с нарушенной функцией почек и сопутствующим заболеванием соединительной ткани (например, системной красной волчанкой и склеродермией), а также в случае применения других средств, влияющих на кровяную и иммунную системы.

Уровень натрия в сыворотке крови следует также регулярно проверять у больных, принимающих диуретики одновременно с препаратом Хартил. Следует также регулярно проверять количество лейкоцитов во избежание развития лейкопении. Контроль должен быть более частым в начале терапии и у пациентов, принадлежащих к любой группе риска.

При недостаточности лактазы, галактоземии или синдроме нарушения всасывания глюкозы/лактозы следует учитывать, что каждая таблетка препарата Хартил содержит следующие количества лактозы: таблетки по 1,25 мг содержат 79,5 мг лактозы, таблетки по 2,5 мг - 158,8 мг, таблетки по 5 мг - 96,47 мг, таблетки по 10 мг - 193,2 мг.

Мембраны с высокой гидравлической проницаемостью и сульфат декстрана: имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактоидные реакции также отмечались у пациентов, подвергнутых аферезу липопротеинов низкой плотности с поглощением сульфатом декстрана.

Опыт применения рамиприла у детей, больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 20 мл/мин/1.73 м² поверхности тела) и у больных во время диализа - ограничен.

Влияние на вождение автотранспорта

В начале лечения снижение АД может повлиять на способность концентрации внимания. В этом случае пациентам рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально.

Форма выпуска

Таблетки по 1,25, 2,5, 5 и 10 мг. По 7 таблеток в блистере. 2 или 4 блистера (по 14 или 28 таблеток) в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре ниже 25°C, в недоступном для детей месте.

Срок годности

Таблетки 1,25 мг: 18 месяцев.

Таблетки 2,5 мг, 5 мг и 10 мг: 2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Фармацевтический завод ЭГИС А.О.
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 ВЕНГРИЯ
Телефон: (36-1)265-5555 Факс: (36-1)265-5529
(производство таблеток: АКТАВИС А.О., Исландия)
Представительство АО Фармацевтический завод ЭГИС в России
г. Москва, ул. Красная Пресня д. 1-7, телефон: (095) 363-39-66

/Директор ИДКЭЛС, проф.



В.В.ЧЕЛЬЦОВ

Представитель фирмы:

