Инструкция по применению
Хартил Таблетки 5 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Венгрия
Производитель: Эгис
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Рамиприл
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 5 мг
Срок годности: 24.0



Описание

Таблетки 2,5 мг: Желтые или светло-желтые, возможно с мраморной поверхностью, плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой R2 на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях. Таблетки 5 мг: Светло-розовые или оранжево-розовые, возможно с мраморной поверхностью плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой R3 на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях. Таблетки 10 мг: Белые или почти белые плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой R4 на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях.

Действующее вещество

Рамиприл

Состав

На 1 таблетку: действующее вещество: рамиприл 2,5/5/10 мг. вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат 2,5/5/10 мг, лактозы моногидрат 155/94/193,2 мг, крахмал прежелатинизированный 1500 30/19,5/39 мг, натрия кроскармеллоза 4/2,6/5, 2 мг, натрия стеарил фумарат 2/1,3/2,6 мг, пигментная смесь рв-22960 желтая (лактозы моногидрат 3,8 мг, железа оксид желтый 0,2 мг) 4 мг / пигментная смесь pb24877 розовая (лактозы моногидрат 2,47 мг, железа оксид красный 0,09 мг, железа оксид желтый 0,04 мг) 2,60 мг /-, соответственно.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (50-60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит – рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой, рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты. Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15% (для дозы 2,5 мг) до 28% (для дозы 5 мг). Биодоступность активного метаболита – рамиприлата – после приема внутрь 2,5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45% (по сравнению с его биодоступностью после внутривенного введения в тех же дозах). После приема рамиприла внутрь максимальные плазменные концентрации (Cmax) рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2-4 часа, соответственно. Снижение плазменной концентрации рамиприлата происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с периодом полувыведения (T1/2) рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с T1/2 рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и T1/2 рамиприлата, составляющим приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2,5 мг и более равновесная плазменная концентрация рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом применении препарата «эффективный» T1/2 в зависимости от дозы составляет 13-17 часов. Связь с белками плазмы крови приблизительно составляет для рамиприла 73%, а для рамиприлата – 56%. После внутривенного введения объем распределения (Vd) рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и приблизительно 500 л, соответственно. После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% – почками. После внутривенного введения рамиприла 50-60% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После внутривенного введения рамиприлата

около 70% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при внутривенном введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50% и 30%, соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприла у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 часов после приема. Приблизительно 80-90% метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10-20% от общего количества, а содержание в моче неметаболизированного рамиприла составляет приблизительно 2%. В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется в материнское молоко. При нарушениях функции почек с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению плазменной концентрации рамиприлата, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата. У здоровых добровольцев и у пациентов с АГ после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата. У пациентов с ХСН после двух недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1,5-1,8 кратное увеличение плазменных концентраций рамиприлата и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC). У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

Показания

• Артериальная гипертензия (в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов). • Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности, в комбинации с диуретиками). • Диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в том числе с выраженной протеинурией, в особенности при сочетании с артериальной гипертензией. • Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском: - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование, - у пациентов с инсультом в анамнезе, - у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий в анамнезе, - у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций ОХ, снижение плазменных концентраций ХС-ЛПВП, курение). • Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-ые сутки) после острого инфаркта миокарда.

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать независимо от времени приема пищи (то есть, таблетки могут приниматься как до, так и во время или после еды) и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды. Нельзя разжевывать или перед приемом измельчать таблетки. Доза подбирается в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата пациентом. Лечение обычно является длительным, а его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Если не назначается иначе, то при нормальной функции почек и печени рекомендуются представленные ниже режимы дозирования. При артериальной гипертензии Обычно начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки утром (в этом случае можно применять таблетку 2,5 мг или 5 мг с риской). Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг рамиприла в сутки. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимально рекомендуемой суточной дозы – 10 мг в сутки. В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг в сутки при недостаточной антигипертензивной эффективности суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности, диуретиков или блокаторов «медленных» кальциевых каналов. При хронической сердечной

недостаточности Рекомендованная начальная доза 1,25 мг (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской) 1 раз в сутки. В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1-2 недели. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, она может даваться как однократно в сутки, так и делиться на 2 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг. При диабетической или недиабетической нефропатии Рекомендованная начальная доза 1,25 мг 1 раз в сутки (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской). Доза может увеличиваться до 5 мг 1 раз в сутки. При данных состояниях дозы выше 5 мг 1 раз в сутки в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно. Для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском Рекомендованная начальная доза 2,5 мг 1 раз в сутки (в этом случае можно применять таблетки 2,5 мг или 5 мг с риской). В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 неделю лечения, а в течение следующих 3 недель лечения – увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки. Дозы, превышающие 10 мг, в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно. Применение препарата у пациентов с КК менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно. При сердечной недостаточности с клиническими проявлениями, развившейся в течение первых нескольких дней (со 2-ых по 9-е сутки) после острого инфаркта миокарда Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг в сутки, разделенная на две разовые дозы по 2,5 мг, которые принимаются одна утром, а вторая – вечером (в этом случае можно применять таблетки 2,5 мг или 5 мг с риской). Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то ему рекомендуется в течение двух дней принимать по 1,25 мг (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской) 2 раза в сутки. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее общая суточная доза, которая вначале делилась на две дозы, может даваться однократно. Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг. В настоящее время опыт лечения пациентов с выраженной ХСН (III-IV ФК по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого ИМ, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом рамиприла, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы – 1,25 мг (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской) 1 раз в сутки, и особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы. Применение препарата рамиприла у отдельных групп пациентов Пациенты с нарушениями функции почек При КК от 50 до 20 мл/мин на 1,73 м2 площади поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской). Максимально допустимая суточная доза – 5 мг. Пациенты с не полностью

скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациенты, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий) Начальная доза снижается до 1,25 мг /сутки (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской). Пациенты с предшествующей терапией диуретиками Необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) до начала лечения препаратом рамиприла или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких пациентов следует начинать с самой низкой дозы, равной 1,25 мг рамиприла (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской), принимаемой 1 раз в сутки утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) «петлевых» диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции. Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) Начальная доза уменьшается до 1,25 мг в сутки (1/2 таблетки по 2,5 мг с риской). Пациенты с нарушениями функции печени Реакция АД на прием препарата рамиприла может как усиливаться (за счёт замедления выведения рамиприлата), так и ослабляться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза – 2,5 мг (таблетка 2,5 мг или ½ таблетки 5 мг с риской).Побочное действие Указанные ниже нежелательные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (⩾ 1/10), часто (⩾ 1 /100 - редко (⩾ 1/10000 - Классификация по системе органов MedDRA Часто Нечасто Редко Очень редко Частота неизвестна Нарушения со стороны крови и лимфатической системы эозинофилия Лейкопения (в том числе, нейтропения или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения Угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия Нарушения со стороны иммунной системы Анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител Нарушения со стороны эндокринной системы Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ) Нарушения со стороны обмена веществ и питания Увеличение концентрации калия в крови Анорексия, снижение аппетита Уменьшение концентрации натрия в крови Нарушения психики Подавленное настроение, тревожность, нервозность, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость Спутанность сознания Нарушение внимания Нарушения со стороны нервной системы Головная боль, головокружение Головокружение (вертиго), парестезия, потеря вкусовой чувствительности (агевзия), нарушение вкусовой

чувствительности (дисгевзия) Тремор, нарушения равновесия Ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушения психомоторных реакций (снижение реакции) , ощущение жжения, нарушение восприятия запахов (паросмия) Нарушения со стороны органа зрения Зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения Конъюнктивит Нарушения со стороны органа слуха и равновесия Нарушения слуха, звон в ушах Нарушения со стороны сердца Ишемия миокарда, включая стенокардию или ИМ, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки Нарушения со стороны сосудов Чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния «Приливы» крови к коже лица Возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит. Синдром Рейно Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения «Сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении «лежа»), бронхит, синусит, одышка. Бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа. Нарушения со стороны ЖКТ Воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота Фатальный панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхнем отделе живота, в том числе связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта Глоссит Афтозный стоматит (воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта) Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Повышение активности «печеночных» ферментов и/или концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови Холестатическая желтуха, гепато-целлюлярные поражения Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (крайне редко с летальным исходом) Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Кожная сыпь, в частности, макулопапулёзная Ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение) Эксфолиативный дерматит, крапивница онихолизис Реакции фотосенсибилизации Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Мышечные судороги, миалгии Артралгия Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности (ОПН), увеличение

выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови. Нарушения со стороны репродук-тивной системы и молочной железы Эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо. Гинекомастия Общие расстройства и нарушения в месте введения Боль в груди, чувство усталости Гипертермия Астения (слабость)

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ, другим компонентам препарата, - Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный или идиопатический, а также связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ), - Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки), - Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) - Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин), - Одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину ## (АРА ##) у пациентов с диабетической нефропатией, - Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека, - Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, - Первичный гиперальдостеронизм, - Выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин при площади поверхности тела 1,73 м² (опыт клинического применения недостаточен)), - Гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен), - Беременность, - Период грудного вскармливания, - Нефропатия, лечение которой проводится глюкокортикостероидами (ГКС), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (опыт клинического применения недостаточен, см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами), - Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен), - Возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен), - Гемодиализ или гемофильтрация с применением некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития тяжелых анафилактоидных реакций) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»), - Аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата (опасность развития тяжелых анафилактоидных реакций) (см. раздел «Особые указания»), - Гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной

чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел «Особые указания»), - Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.. Дополнительные противопоказания при применении препарата в острой стадии инфаркта миокарда: • тяжелая сердечная недостаточность (ФК IV по классификации NYHA), • нестабильная стенокардия, • опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца, • «легочное» сердце.С осторожностью • Одновременное применение препарата рамиприла с препаратами, содержащими алискирен, или АРАII (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией) (см. раздел Особые указания). • Состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий). • Состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек: - выраженная АГ, особенно злокачественная АГ, - ХСН, особенно тяжелая, или по поводу которой принимаются другие лекарственные препараты с антигипертензивным действием, - гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек) – у таких пациентов даже незначительное увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови может быть проявлением одностороннего ухудшения функции почек, - предшествующий прием диуретиков, - нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения. • Нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно, как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла, при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС). • Нарушения функции почек (КК более 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении. • Состояние после трансплантации почки. • Системные заболевания соединительной ткани, в том числе, системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза) (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). • Сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии). • Пожилой возраст (риск усиления антигипертензивного действия). • Гиперкалиемия.

Применение при беременности и кормлении грудью

В случае подтверждения факта беременности во время лечения препаратом рамиприла, следует, как можно скорее, прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

Побочные действия

Указанные ниже нежелательные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (⩾ 1/10), часто (⩾ 1/100 - редко (⩾ 1/10000 - Классификация по системе органов MedDRA Часто Нечасто Редко Очень редко Частота неизвестна Нарушения со стороны крови и лимфатической системы эозинофилия Лейкопения (в том числе, нейтропения или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения Угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия Нарушения со стороны иммунной системы Анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител Нарушения со стороны эндокринной системы Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ) Нарушения со стороны обмена веществ и питания Увеличение концентрации калия в крови Анорексия, снижение аппетита Уменьшение концентрации натрия в крови Нарушения психики Подавленное настроение, тревожность, нервозность, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость Спутанность сознания Нарушение внимания Нарушения со стороны нервной системы Головная боль, головокружение Головокружение (вертиго), парестезия, потеря вкусовой чувствительности (агевзия), нарушение вкусовой чувствительности (дисгевзия) Тремор, нарушения равновесия Ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушения психомоторных реакций (снижение реакции) , ощущение жжения, нарушение восприятия запахов (паросмия) Нарушения со стороны органа зрения Зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения Конъюнктивит Нарушения со стороны органа слуха и равновесия Нарушения слуха, звон в ушах Нарушения со стороны сердца Ишемия миокарда, включая стенокардию или ИМ, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки Нарушения со стороны сосудов Чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния «Приливы» крови к коже лица Возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений,

васкулит. Синдром Рейно Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения «Сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении «лежа»), бронхит, синусит, одышка. Бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа. Нарушения со стороны ЖКТ Воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота Фатальный панкреатит (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхнем отделе живота, в том числе связанные с гастритом, запор, сухость слизистой оболочки полости рта Глоссит Афтозный стоматит (воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта) Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Повышение активности «печеночных» ферментов и/или концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови Холестатическая желтуха, гепато-целлюлярные поражения Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (крайне редко с летальным исходом) Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Кожная сыпь, в частности, макулопапулёзная Ангионевротический отек, в том числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение) Эксфолиативный дерматит, крапивница онихолизис Реакции фотосенсибилизации Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Мышечные судороги, миалгии Артралгия Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности (ОПН), увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови. Нарушения со стороны репродук-тивной системы и молочной железы Эректильная дисфункция с преходящей импотенцией, снижение либидо. Гинекомастия Общие расстройства и нарушения в месте введения Боль в груди, чувство усталости Гипертермия Астения (слабость)

Передозировка

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока, брадикардия, нарушения водно-электролитного баланса, ОПН, ступор. Лечение: в легких случаях передозировки - промывание желудка, введение адсорбентов, натрия сульфата (по возможности в течение первых 30 мин после приема). Следует контролировать функцию жизненно важных органов. В более тяжелых случаях - мероприятия, направленные на стабилизацию АД. Показано внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия, плазмозамещающих растворов. При выраженном снижении АД к терапии по восполнении ОЦК и восстановлению водно-электролитного баланса может быть добавлено введение альфа-адреномиметиков (норэпинефрин, допамин) и ангиотензина II (ангиотензинамид). При брадикардии рекомендуется в/в введение атропина. В случае развития устойчивой к лечению брадикардии следует рассмотреть возможность установки электрокардиостимулятора. При передозировке следует мониторировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Опыта применения форсированного диуреза, изменения pH мочи, гемофильтрации и гемодиализа для ускоренного выведения рамиприла и рамиприлата из организма при передозировке нет.

Взаимодействие с другими препаратами

Взаимодействие с другими лекарственными средствами Клинические исследования показали, что двойная блокада РААС при комбинации ингибиторов АПФ, АРА ## или алискирена приводит к учащению побочных эффектов, таких как гипертензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, действующего на РААС. Противопоказанные комбинации - Экстракорпоральные виды лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как гемодиализ или гемофильтрация с некоторыми высокопроточными мембранами (полиакрилнитриловые мембраны) и аферез ЛПНП с декстрана сульфатом. Риск развития тяжелых анафилактоидных реакций. Если пациенту необходимо проведение таких процедур, то следует использовать другие типы мембран или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп. - Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов. - Одновременное применение рамиприла с АРА ## Одновременное применение рамиприла с АРА ## противопоказано у пациентов с

диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. - Ингибиторы нейтральной эндопептидазы Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ. При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем, одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ. Нерекомендуемые комбинации - С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон [производное спиронолактона], амилорид, триамтерен), другими лекарственными средствами (ЛС), способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин, триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав тримоксазола [комбинированное антибактериальное средство, содержащие сульфаметоксазол и триметоприм]) Повышенный риск гиперкалиемии (при одновременном применении требуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови). Комбинации, которые следует применять с осторожностью - С антигипертензивными ЛС (например, диуретиками и другими ЛС, обладающими гипотензивным действием (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей и местной анестезии, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин) Возможно потенцирование гипотензивного эффекта. - Со снотворными, наркотическими и обезболивающими лекарственными средствами Возможно более выраженное снижение АД. - С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином (адреналином), изопротеренолом, добутамином, допамином). Уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД. - С аллопуринолом, иммуносупрессивными средствами, кортикостероидами (ГКС и минералокортикостероидами), прокаинамидом, цитостатиками и другими ЛС, которые могут изменять картину периферической крови Увеличивается вероятность развития нарушений со стороны крови. - С солями лития Возможно уменьшение экскреции лития, приводящее к повышению концентрации лития в сыворотке и увеличению его кардио- и нейротоксичности. Поэтому необходимо регулярно контролировать сывороточные концентрации лития. - С гипогликемическими средствами (инсулинами, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины)) Ингибиторы АПФ могут уменьшать инсулинорезистентность. В отдельных случаях у пациентов, получающих гипогликемические средства, такое уменьшение инсулинорезистентности может приводить к развитию гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в

начале их совместного применения с ингибиторами АПФ. - С вилдаглиптином, другими глиптинами (ингибиторами дипептидилпептидазы #V типа (ДПП-#V), например, ситаглиптином, саксаглиптином, линаглиптином и эстрамустином) Увеличение риска развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ. - С ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих mTOR (mammalian Target of Rapamicin), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом Увеличение риска развития ангионевротического отека. - С рацекадотрилом (ингибитором энкефалиназы, применяемым для лечения острой диареи) Увеличение риска возникновения ангионевротического отека. Комбинации, которые следует принимать во внимание - С НПВП (индометацин, ацетилсалициловая кислота) Возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения концентрации калия в сыворотке крови. - С гепарином Возможно повышение концентрации калия в сыворотке крови. - С натрия хлоридом Ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов ХСН. - С этанолом Усиление симптомов вазодилатации. Препарат может усиливать воздействие этанола на организм. - С эстрогенами Ослабление антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости). - Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых Ингибиторы АПФ, включая препараты рамиприла, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. Предполагается, что этот эффект может возникнуть и при применении других аллергенов. - С тканевыми активаторами плазминогена В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Особые указания

Перед началом лечения рамиприлом необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата рамиприла (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с ХСН, в связи с возможностью развития у них декомпенсации при увеличении ОЦК). После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно «петлевых») необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД. Если препарат применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, так как у этих

пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД (см. раздел С осторожностью). При злокачественной АГ и СН, в особенности, в острой стадии ИМ, лечение рамиприлом следует начинать только в условиях стационара. У пациентов с ХСН прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием ОПН. Следует соблюдать осторожность при лечении пожилых пациентов, так как они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек (см. также раздел Способ применения и дозы). У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением. Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии, вследствие уменьшения ОЦК и снижения концентрации натрия в крови. Во время лечения препаратом рамиприла не рекомендуется употреблять алкоголь (этанол). Преходящее чрезмерное снижение АД не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного развития выраженного снижения АД следует уменьшить дозу или отменить препарат. Одновременное применение рамиприла с препаратами, содержащими алискирен, или с АРА II, приводящее к двойной блокаде РААС, не рекомендуется в связи с риском чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией. Одновременное применение препарата рамиприла с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной и тяжелой почечной недостаточностью с КК Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано (см. разделы Противопоказания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами). У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отечности в области лица (губы, веки) или языка, либо нарушения глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата. Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: подкожное введение 0,3-0,5 мг или внутривенно капельное введение 0,1 мг эпинефрина (адреналина) (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением глюкокортикостероидов (в/в, в/м или внутрь), также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных препаратов (антагонистов Н1 и Н2-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента С1-эстераза можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к

эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента С1-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч. У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой, или без них, в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека. Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (таких как пчёлы, осы), и одновременный приём ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (таких как пчёлы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменён соответствующим лекарственным препаратом другой группы. При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилнитриловых мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного применения препаратов рамиприла и использования такого типа мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других типов мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение рамиприлом может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность (см. также раздел Способ применения и дозы). Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о приеме ингибиторов АПФ. Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У таких новорожденных имеется риск развития олигурии

и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ. Контроль лабораторных показателей до и во время лечения рамиприлом до 1 раза в месяц в первые 3-6 месяцев лечения Контроль функции почек (определение сывороточных концентрации креатинина) При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой и хронической СН, нарушением функции почек, после трансплантации почки, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение сывороточной концентрации креатинина может быть показателем снижения функции почек). Контроль содержания электролитов Рекомендуется регулярный контроль концентрации калия и натрия в сыворотке крови. Особенно тщательный мониторинг концентрации калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, ХСН. Контроль гематологических показателей (гемоглобин, количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула) Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови для выявления возможной лейкопении. Более регулярный мониторинг рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные препараты, способные изменять картину периферической крови (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у пациентов с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000 /мкл) требуется прекращение лечения ингибиторами АПФ. При появлении симптоматики, обусловленной лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови. Определение активности «печеночных» ферментов, концентрации билирубина в крови При появлении желтухи или значимого повышения активности «печёночных» ферментов лечение препаратом следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом. Препарат Хартил® таблетки 2,5 мг, 5 мг и 10 мг содержат лактозу. При непереносимости лактозы следует учитывать ее содержание в каждой таблетке: Хартил® 2,5 мг – 158,8 мг, Хартил® 5 мг - 96,47 мг, Хартил® 10 мг - 193,2 мг. Этот препарат не следует назначать пациентам с редкой наследственной

непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Условия хранения

Беречь от детей