

Склад

діючі речовини: раміприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить 5 мг раміприлу і 25 мг гідрохлоротіазиду;

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

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг/25 мг:

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

Фармакотерапевтична група

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ C09B A05.

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-карбоксипептидазу 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. Різка припинення прийому раміприлу не спричиняє швидке і надмірне підвищення артеріального тиску.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид – тіазидний діуретик. Він пригнічує реабсорбцію натрію і хлору у дистальних канальцях. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується підвищенням 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 1 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 канальцевої 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.

Показання

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

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тіазидних діуретиків, сульфонамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату (див. розділ «Склад»).

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

Артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та екстракорпоральних методів лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, оскільки таке застосування може призвести до анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня. Такі екстракорпоральні методи лікування включають діаліз або гемофільтрацію з використанням певних мембран з високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз.

Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»).

Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптомна гіперурикемія (подагра).

Анурія.

Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з діабетом, або пацієнтам з помірним або важким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв).

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину-II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Їжа. Одночасне вживання їжі не має значного впливу на абсорбцію раміприлу.

Протипоказані комбінації

Методи екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація з використанням певних мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад мембран з поліакрилонітрилу) та аферез ліпопротеїнів низької щільності з застосуванням декстрану сульфату – з огляду на підвищений ризик розвитку тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). Якщо таке лікування необхідне, слід розглянути питання про використання іншого типу діалізної мембрани або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, протипоказано для застосування пацієнтам з діабетом або пацієнтам з помірним або важким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв) та не рекомендовано для застосування усім іншим пацієнтам.

Одночасне застосування з препаратами антагоністів рецепторів ангіотензину-II протипоказано для застосування пацієнтам з діабетичною нефропатією та не рекомендовано для застосування усім іншим пацієнтам.

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, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): припускається посилення ризику артеріальної гіпотензії.

Вазопресорні симпатоміметики та інші речовини (наприклад, ізопротенерол, добутамін, допамін, епінефрин), які можуть зменшувати антигіпертензивний ефект раміприлу): рекомендується контроль артеріального тиску.

Алопуринол, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід, цитостатики та інші речовини, які можуть змінювати кількість клітин крові: підвищена імовірність гематологічних реакцій.

Тіазидні діуретики можуть підвищувати ризик виникнення тяжких реакцій гіперчутливості, пов'язаних з терапією алопуринолом, в основному у хворих із нирковою недостатністю.

Солі літію: інгібітори АПФ можуть зменшувати екскрецію літію, і тому може підвищуватися його токсичність. Рекомендується контроль рівня літію у крові.

Антидіабетичні засоби, включаючи інсулін: можуть виникнути гіпоглікемічні реакції. Гідрохлоротіазид здатен послаблювати дію протидіабетичних препаратів. Тому на початку одночасного застосування цих препаратів необхідно особливо ретельно контролювати рівні глюкози у крові. Метформін слід застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

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, карбенексолон, 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.

Препарати наперстянки, діючі речовини, що здатні збільшувати тривалість інтервалу QT, антиаритмічні засоби. При наявності порушень електролітного балансу (наприклад гіпокаліємії, гіпомагніємії) проаритмічні ефекти можуть посилюватися, а антиаритмічні ефекти – послаблюватися.

Метилдопа: можливий гемоліз.

Холестирамін або інші іонообмінники: порушення абсорбції 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 канальцях і знижує екскрецію пеніциліну.

Хінін: гідрохлоротіазид знижує екскрецію хініну.

Гепарин. Можливе підвищення сироваткових концентрацій калію.

Інгібітори mTOR: спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ та інгібітори mTOR(наприклад, темсіролімус, еверолімус, сіролімус).

Вілдагліптин. Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ та вілдагліптин.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та наступних препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (в тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід)
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Саліцилати

При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурікемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

Алкоголь. Раміприл може призводити до підвищеної вазодилатації і таким чином потенціювати ефект алкоголю.

Алкоголь, барбітурати, наркотики чи антидепресанти. Можуть посилювати ортостатичну артеріальну гіпотензію.

Сіль. Можливе ослаблення антигіпертензивного ефекту препарату при збільшенні споживання солі в дієті.

Бета-блокатори та діаксозид. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

Амантадин

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін). Можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, але не тією мірою, яка виключила б їх застосування.

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол). Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності у збільшенні дози пробенециду чи сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден). Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунку біодоступність діуретиків тіазидного типу зростає.

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів

Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції парашитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Специфічна гіпосенсибілізація. Внаслідок інгібування АПФ зростає імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних та анафілактоїдних реакцій на отруту комах. Вважається, що такий ефект може також спостерігатися і щодо інших алергенів.

Особливості застосування

Особливі групи пацієнтів

Вагітність. Лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження лікування інгібітором АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II є абсолютно необхідним, пацієнток, які планують завагітніти, необхідно перевести на інший антигіпертензивний препарат, застосування якого у період вагітності визнано безпечним. Як тільки буде діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ/антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та, у разі необхідності, розпочати лікування іншим препаратом (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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:

- 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 одnobічним 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

Якщо це можливо, то лікування інгібіторами АПФ, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

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 не 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.

Пацієнти літнього віку. Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Пацієнти з захворюваннями печінки

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

Моніторинг функції нирок

Функцію нирок потрібно контролювати до і під час проведення лікування та відповідним чином коригувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози») потребують особливо ретельного контролю. Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

Ниркова недостатність

У пацієнтів із захворюванням нирок тіазиди можуть спровокувати раптову появу уремії. У пацієнтів із порушенням функції нирок можуть виникати кумулятивні

ефекти діючих речовин. Якщо прогресування ниркової дисфункції стає очевидним, на що вказує збільшення кількості залишкового азоту, то слід ретельно зважити рішення стосовно продовження лікування. Слід розглянути можливість припинення лікування діуретиком (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення електролітного балансу. Як і в усіх пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, необхідно регулярно через відповідні проміжки часу вимірювати рівень електролітів у плазмі крові. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз).

Хоча при застосуванні тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування раміприлу може зменшити гіпокаліємію, спричинену діуретиком. Ризик виникнення гіпокаліємії є найвищим у пацієнтів з цирозом печінки, пацієнтів зі збільшеним діурезом, у пацієнтів, які отримують недостатню кількість електролітів, а також у пацієнтів, які одночасно отримують лікування кортикостероїдами та АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Упродовж першого тижня лікування слід визначити початкові рівні калію у плазмі крові. При виявленні знижених рівнів калію необхідно провести корекцію.

Може виникнути дилуційна гіпонатріємія. Низькі рівні натрію спочатку можуть бути безсимптомними, тому дуже важливим є регулярне визначення його кількості. У пацієнтів літнього віку та пацієнтів з цирозом печінки такі аналізи слід проводити значно частіше.

Було продемонстровано, що тіазиди збільшують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагнезіємії.

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

($\geq$ 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Гіпонатріємія

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (НІСАГ) та як результат гіпонатріємія спостерігалася у пацієнтів, які отримували раміприл.

Печінкова енцефалопатія

Електролітний дисбаланс унаслідок 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 парашитовидної залози.

Ангіоневротичний набряк

Ангіоневротичний набряк був зареєстрований у хворих, які лікувалися інгібіторами АПФ, у тому числі раміприлом (див. розділ «Побічні реакції»).

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.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, такі як Хартил®-Н, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час сенсibiliзації

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 спричиняли зміну картини крові.

Гостра міопія та вторинна гостра закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид є препаратом сульфонаміду. Сульфонаміди та похідні сульфонаміду можуть спричинити реакції ідіосинкразії, що призводять до тимчасової міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають у себе гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і зазвичай виникають у термін від декількох годин до декількох тижнів від початку прийому препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до стійкої втрати зору. Первинним заходом лікування цього стану є припинення прийому препарату якомога швидше. Швидка медична або хірургічна допомога може бути потрібна у разі, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію до сульфонаміду або пеніциліну в анамнезі.

Етнічні відмінності

Інгібітори АПФ частіше спричиняють 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.

Метаболічні та ендокринні ефекти

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 тiazидних діуретиків.

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ можлива поява кашлю. Характерно, що кашель є непродуктивним, стійким і проходить після припинення терапії. Можливість кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ, слід розглядати при здійсненні диференціальної діагностики кашлю.

Інші

Реакція на препарат може виникнути у пацієнтів з/або алергією або бронхіальною астмою в анамнезі. Повідомлялося про можливість загострення або активізації системного червоного вовчака.

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом комбінованого застосування препарату Хартил®-Н та аліскірену не рекомендується, оскільки при цьому існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та виникнення змін у функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ 60 мл/хв) комбіноване застосування препарату Хартил®-Н та аліскірену протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо терапія подвійною блокадою розглядається як необхідний захід, у цьому випадку лікування слід проводити під пильним наглядом спеціалістів і проводити моніторинг функції нирок, рівень електролітів та перевіряти артеріальний тиск.

Інгібітори АПФ та блокатори ангіотензин II рецепторів не слід застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Непереносимість лактози

Препарат містить моногідрат лактози. Його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями толерантності до галактози, спадковим дефіцитом лактази 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, хто застосовує інсулін та пероральні протидіабетичні засоби.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація з певними мембранами з високою гідралічною 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 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Раміприл не 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 у період 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 застосовувати 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

пreeклампсії, 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 у період годування груддю, його не рекомендується застосовувати і слід надати перевагу альтернативним засобам лікування з більш встановленим профілем безпеки, особливо якщо тільки-но або передчасно народився малюк.

Годування груддю. Препарат Хартил®-Н протипоказано застосовувати у період годування груддю. Кількість раміприлу та гідрохлоротіазиду, що проникає у грудне молоко, є такою, що при застосуванні терапевтичних доз раміприлу та гідрохлоротіазиду немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, може зазнати їх впливу. Оскільки немає належних даних стосовно застосування раміприлу у період годування груддю, бажано надавати перевагу іншим лікарським засобам, застосування яких у період годування груддю є більш безпечним, особливо при грудному годуванні новонароджених або недоношених немовлят. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Застосування тіазиду матерям, які годують груддю, супроводжувалося зменшенням або навіть повним припиненням продукування молока. Може виникати підвищена чутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія та ядерна жовтяниця. Оскільки застосування обох діючих речовин може призводити до тяжких небажаних ефектів у немовлят, які знаходяться на грудному годуванні, слід прийняти рішення про припинення або грудного годування, або лікування залежно від важливості цієї терапії для матері.

Спосіб застосування та дози

Для перорального застосування.

Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу в один і той самий час, бажано вранці.

Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати.

Дорослі. Дозу слід корегувати індивідуально, залежно від особливостей пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та рівнів артеріального тиску.

Застосування фіксованої комбінації раміприлу та гідрохлоротіазиду, як правило, рекомендується лише після титрування доз кожного з її окремих компонентів.

Розпочинають лікування з найнижчої можливої дози. У разі необхідності дозу можна поступово збільшувати до досягнення цільового показника артеріального тиску. Максимальна добова доза становить 10 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду на добу, що відповідає 2 таблеткам Хартил®-Н 5 мг/12,5 мг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти, які отримують діуретики. Рекомендується проявляти обережність, оскільки у пацієнтів, які отримують діуретики, на початку лікування препаратом може виникати артеріальна гіпотензія. Перед тим як почати лікування препаратом, слід зменшити дозу діуретика або припинити його застосування.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Через наявність гідрохлоротіазидного компонента препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з порушенням функції нирок можуть бути показані нижчі дози препарату. Пацієнтів із кліренсом креатиніну 30-60 мл/хв слід лікувати лише із застосуванням найнижчої дози фіксованої комбінації раміприлу/гідрохлоротіазиду після монотерапії раміприлом. Максимальна добова доза* становить 5 мг раміприлу та 25 мг гідрохлоротіазиду.

Пацієнти з порушенням функції печінки. У пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки лікування препаратом слід розпочинати винятково під ретельним медичним наглядом. Максимальна добова доза* у таких випадках становить 2,5 мг раміприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. Препарат протипоказаний у випадках тяжкого порушення функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти літнього віку. Початкова доза повинна бути нижчою, особливо у дуже старих та немічних пацієнтів, а подальше титрування дози слід здійснювати

більш поступово, з огляду на вищу імовірність виникнення побічних реакцій.

Діти

Препарат не рекомендується застосовувати дітям, оскільки недостатньо даних стосовно його ефективності та безпечності для таких пацієнтів.

Передозування

Симптомами передозування є стійкий діурез, надмірна периферична вазодилатація (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардія, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, порушення серцевого ритму, порушення свідомості, в тому числі кома, епілептичні напади, судоми, парез та паралітична кишкова непрохідність.

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад з гіперплазією передміхурової залози), тахікардії, слабкості, запаморочення, спазмів м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівня азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта

Лікування симптоматичне та підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення адсорбентів), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі відновлення об'єму втраченої рідини та солей, введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду). Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції

Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів та сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактоїдні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

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

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

З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування: 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; анорексія, зниження апетиту, зниження рівня калію в крові, підвищене відчуття спраги за рахунок гідрохлоротіазиду; підвищення рівня калію в крові за рахунок раміприлу; глюкозурія, метаболічний алкалоз; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому внаслідок дії гідрохлоротіазиду; гіпомагніємія, гіперкальціємія, зневоднення за рахунок гідрохлоротіазиду.

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

З боку нервової системи та органів чуття: запаморочення, втомлюваність, головний біль, слабкість, сонливість, кон'юнктивіт, блефарит, занепокоєння, порушення нюху, порушення смаку (дисгевзія), втрата смаку (агевзія), відчуття жару, порушення рівноваги, парестезія; мінуща короткозорість, нечіткість зору, шум у вухах, ішемія головного мозку, у тому числі ішемічний інсульт та транзиторна ішемічна атака, вертиго, тремор.

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

З боку органів зору: порушення зору, включаючи нечіткість зору, кон'юнктивіт; ксантопсія, зменшення слезовиділення внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку серцево-судинної системи: ішемія міокарда, включаючи стенокардію; тахікардія; аритмія; відчуття посиленого серцебиття; периферичні набряки; інфаркт міокарда, ортостатична артеріальна гіпотензія; артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, синкопе, припливи; тромбоз внаслідок значного зменшення ОЦК, судинний стеноз, гіпоперфузія, синдром Рейно, васкуліт,

некротизуючий ангіїт.

З боку дихальної системи: сухий кашель, бронхіт, диспное, фарингіт, синусит, риніт, трахеобронхіт, ларингіт, бронхоспазм, включаючи астму, задишка, закладеність носа; алергічний альвеоліт, гідрохлоротіазид може спричиняти некардіогенний набряк легенів.

З боку травного тракту: запальні явища у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, неприємні відчуття у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор, гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду; блювання, афтозний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті, відчуття спраги; панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, сіалоаденіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду. Прослушать

З боку гепатобіліарної системи: холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках – з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну, калькульозний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду; гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин.

З боку шкіри та підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках – порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит; гіпергідроз; висипання; зокрема макулопапульозне; свербіж; алопеція; токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, ексфоліативний дерматит, фоточутливість, оніхолісис, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, кропив'янка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія; артралгія, м'язові спазми, м'язова слабкість, м'язово-скелетна скутість, тетанічні судоми внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечоутворення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну; погіршення перебігу фонової протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: транзиторна еректильна імпотенція; зниження лібідо, гінекомастія.

Порушення загального стану: підвищена втомлюваність, астенія; біль у грудях, пірексія; виснаження.

Термін придатності

3 роки.

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

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 оС у недоступному для дітей місці.

Упаковка

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

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

1. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.
2. Альфамед Фарбіл Арцнайміттель ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.

37081 Готтінген, Хілдебрандштр. 10-12, Німеччина.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).