

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
(информация для пациентов)
ХАРТИЛ® - Д

Регистрационный номер: _____

Торговое название: ХАРТИЛ® - Д

Международное непатентованное или группировочное название:

рамиприл + гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки

Состав: каждая таблетка содержит активные вещества: 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида или 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлоротиазида соответственно. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат.

Описание

Таблетки 2,5 мг + 12,5 мг: Белые овальные таблетки с фаской, с риской на обеих сторонах, на одной стороне таблетки - гравировка «2.5» и «12.5» по разные стороны от риски.

Таблетки 5 мг + 25 мг: Белые овальные таблетки с фаской, с риской на обеих сторонах, на одной стороне таблетки - гравировка «5» и «25» по разные стороны от риски.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство
 (ингибиторы АПФ + диуретик)

КОД АТХ: C09BA05

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к рамиприлу и другим ингибиторам АПФ, тиазидам или производным сульфонида, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.

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

Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.

Выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/1,73 м²), анурия.

Выраженные нарушения функции печени и/или холестаза.

Первичный альдостеронизм.

Артериальная гипотензия (см. раздел «Особые указания»).

Гемодиализ.

Состояние после трансплантации почек (отсутствие опыта применения).

Непереносимость галактозы, наследственный дефицит лактозы или синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы (из-за содержания в препарате лактозы).

Беременность и период лактации (см. раздел «Беременность и период лактации»)

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

С осторожностью: тяжелые поражения коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД), нестабильная стенокардия, тяжелые желудочковые нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность IV стадии, декомпенсированное «легочное сердце», состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота), системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, угнетение костномозгового кроветворения, пожилой возраст, аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия,

двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, подагра, гиперкалиемия, гипонатриемия (в том числе на фоне приема диуретиков и диеты с ограничением потребления соли), гипокалиемия, гиперкальциемия, ишемическая болезнь сердца, почечная и/или печеночная недостаточность, цирроз печени.

Беременность и период лактации

Беременность

Не рекомендуется принимать Хартил-Д в течение первого триместра беременности. В случае планируемой или подтвержденной беременности необходимо как можно скорее перейти на другую терапию. Контролируемые исследования приема ингибиторов АПФ при беременности не проводились.

Хартил-Д противопоказан в течение второго и третьего триместров беременности. Длительный прием на протяжении второго и третьего триместров может вызвать появление признаков интоксикации у плода (угнетение функции почек, олигогидрамнион, задержку окостенения черепа) и новорожденного (почечная недостаточность новорожденных, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительный прием гидрохлортиазида в течение третьего триместра беременности может вызвать ишемию плода и плаценты, риск задержки роста. Более того, в отдельных случаях прием незадолго до родов может вызвать гипогликемию и тромбоцитопению у новорожденных.

Гидрохлортиазид может уменьшить объем плазмы крови и снизить маточно-плацентарный кровоток.

Женщинам, принимавшим Хартил-Д во время беременности (начиная со второго триместра), необходимо пройти ультразвуковое исследование для проверки состояния почек и черепа у плода.

Период лактации

Хартил-Д противопоказан в период кормления грудью. И рамиприл и гидрохлортиазид выделяются в грудное молоко. Снижение и прекращение выделения молока связывают с приемом тиазидов в период грудного вскармливания. Могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности к лекарственным средствам группы сульфонамидов, гиперкалиемия и ядерная желтуха. Из-за возможности серьезных побочных эффектов у грудных детей необходимо рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Хартил-Д следует принимать однократно ежедневно утром, запивая достаточным количеством жидкости. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Таблетки не предназначены для деления на части.

Взрослым:

Назначать комбинированный препарат Хартил-Д рекомендуется только после индивидуального подбора доз каждого из компонентов. Дозу можно увеличивать с интервалом не менее 3 недель. Обычная начальная доза составляет 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. Обычная поддерживающая доза составляет 2,5 мг рамиприла и 12,5 мг гидрохлортиазида или 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида.

Пожилые пациенты и пациенты с нарушениями функции почек

Для пожилых пациентов и пациентов с КК от 30 до 60 мл/мин. индивидуальные дозы каждого из компонентов (рамиприла и гидрохлортиазида) необходимо тщательно подбирать до перехода на комбинированный препарат Хартил-Д.

Доза препарата Хартил-Д должна быть как можно более низкой. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 5 мг рамиприла и 25 мг гидрохлортиазида.

Хартил-Д противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, т.е., когда КК менее 30 мл/мин/1,73 м².

Нарушение функции печени

До перехода на Хартил-Д пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени следует подобрать дозу рамиприла.

Не допускается прием препарата Хартил-Д пациентами с тяжелыми нарушениями функции печени и/или холестаза (см. раздел Противопоказания).

Дети и подростки (в возрасте до 18 лет)

Хартил-Д не рекомендуется детям и подросткам (в возрасте до 18 лет) из-за отсутствия данных по безопасности и эффективности для этой возрастной группы.

Побочное действие

Во время приема ингибиторов АПФ, рамиприла или гидрохлортиазида отмечен ряд побочных реакций.

В начале курса лечения и после увеличения дозы наблюдалась выраженная артериальная гипотензия. Данный эффект особенно характерен для некоторых групп риска. Могут наблюдаться такие симптомы, как головокружение, общая слабость, нечеткость зрения, иногда в сочетании с потерей сознания (обморок). Отдельные случаи тахикардии, сердцебиения, аритмий, стенокардии, инфаркта миокарда, выраженной артериальной гипертензии и шока, динамического нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияние в мозг и ишемический инсульт наблюдались во время приема ингибиторов АПФ на фоне артериальной гипотензии.

Частота определяется следующим образом: часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), в том числе и в единичных случаях.

Нарушения системы крови и лимфы: редко: снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, лейкопения, тромбоцитопения, очень редко: агранулоцитоз, панцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы

Нарушения метаболизма и питания: часто: гипокалиемия, повышение уровня мочевой кислоты, мочевины и креатинина в крови, гипергликемия, подагра, нечасто: гиперкалиемия, гипонатриемия, гипомagneмия, гиперхлоремия, гиперкальциемия, редко: нарушения водно-электролитного баланса (особенно у пациентов с заболеванием почек), гипохлоремия, метаболический алкалоз, очень редко: увеличение уровня триглицеридов в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, повышение сывороточной амилазы, декомпенсация сахарного диабета.

Нарушения психики: нечасто: апатия, нервозность, редко: чувство страха, спутанность сознания, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы: часто: головокружение, утомляемость, головная боль, слабость, нечасто: сонливость, редко: беспокойство, нарушения обоняния, нарушения равновесия, парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто: конъюнктивит, блефарит, редко: преходящая близорукость, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны органа слуха: редко: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД, нечасто: отек лодыжек, редко: обморок, тромбоэмболические осложнения, очень редко: стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии, сердцебиение, тахикардия, динамическое нарушение мозгового кровообращения, кровоизлияние в мозг, обострение течения болезни Рейно, васкулит, заболевания вен, тромбоз, эмболия.

Нарушения со стороны дыхательной системы: сухой кашель, бронхит, редко: одышка, синусит, ринит, фарингит, глоссит, бронхоспазм, аллергическая интерстициальная пневмония, очень редко: ангионевротический отек с летальной обструкцией дыхательных путей¹⁾, отек легких вследствие повышенной чувствительности к гидрохлортиазиду

Нарушения со стороны органов пищеварения: тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия, нечасто: спазмы в эпигастральной области, жажда, запор, диарея, потеря аппетита, редко: сухость во рту, рвота, нарушения вкуса, воспаление слизистых оболочек рта и языка, сиаладенит, глоссит, очень редко: непроходимость кишечника, (геморрагический) панкреатит

Нарушения со стороны печени: редко: повышение активности «печеночных» ферментов и/или билирубина²⁾, очень редко: холестатическая желтуха²⁾, гепатит, холецистит (на фоне желчекаменной болезни), некроз печени

Нарушения со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки³⁾: нечасто: фотосенсибилизация, кожный зуд, крапивница, редко: «приливы» крови к коже лица, усиленное потоотделение, периферические отеки, очень редко: многоформная эритема, синдром Стивенса-

Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции типа псориатических или пемфигоидных, системная красная волчанка, алопеция, обострение псориаза, онихолиз.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: редко: мышечный спазм, миалгия, артралгия, мышечная слабость, артрит, очень редко: паралич.

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: нечасто: протеинурия, редко: ухудшение функции почек, повышение остаточного азота и сывороточного креатинина, обезвоживание, очень редко: (острая) почечная недостаточность, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, олигурия

Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочных желез: нечасто: снижение либидо, редко: импотенция

Общие нарушения: очень редко: анафилактические реакции, ангионевротический отек ¹⁾

¹⁾ Ангионевротический отек чаще развивается у лиц с темной кожей. У небольшой группы пациентов возникновение ангионевротического отека лица и орофарингеальной области связывается с приемом ингибиторов АПФ.

²⁾ В случае желтухи или повышения активности «печеночных» ферментов пациента необходимо взять под медицинское наблюдение.

³⁾ Если кожные реакции ярко выражены, необходима срочная консультация врача.

Сообщалось, что прием данного препарата может привести к возникновению симптомокомплекса, представленного по крайней мере одной из перечисленных ниже составляющих: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антиядерные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация (возможны также иные кожные проявления).

Передозировка

Симптомы

В зависимости от степени передозировки могут наблюдаться следующие симптомы: задержка мочи, нарушения уровня электролитов, выраженное снижение АД, нарушение сознания (в том числе кома), судороги, парез, аритмия, брадикардия, шок, почечная недостаточность и непроходимость кишечника (паралич).

Лечение

Лечение при передозировке или отравлении зависит от способа и длительности приема препарата, а также типа и степени выраженности симптомов. Помимо общих мер (предотвращение всасывания промыванием желудка и приемом активированного угля, ускорение прохождения через кишечник с помощью сульфата натрия) необходимы наблюдение и поддерживающая (иногда интенсивная) терапия. Рамиприл может быть полностью удален из организма путем диализа (обратите внимание *Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе*).

Первая мера при выраженном снижении АД – восстановление объема жидкости физиологическим раствором. В отсутствие адекватной реакции можно ввести внутривенно катехоламины. Можно рассмотреть возможность введения ангиотензина II.

При выраженной брадикардии необходимо установить искусственный водитель ритма.

Необходимо следить за объемом циркулирующей крови, уровнем электролитов, кислотно-щелочным состоянием, уровнем глюкозы в крови и диурезом. При гипокалиемии необходимо восстановить уровень калия.

Если ангионевротический отек носит угрожающий жизни характер и охватывает язык, голосовую щель и/или гортань, рекомендуется принять следующие неотложные меры:

- Немедленное подкожное введение 0,3-0,5 мг эпинефрина (адреналина) или медленное внутривенное введение адреналина, в сочетании с контролем ЭКГ и АД.
- Внутривенное или внутримышечное введение глюкокортикоидов.
- Также рекомендуется ввести антигистаминные средства.
- В дополнение к адреналину можно ввести C₁-инактиватор, если известно, что у пациента дефицит C₁-инактиватора (белка, подавляющего связывание C₁-компонента комплемента иммунным комплексом; его недостаточность приводит к неконтролируемой активации ранних

компонентов комплемента и образованию кининоподобного фактора, вызывающего повышение сосудистой проницаемости и приводящего к развитию ангионевротического отёка).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ниже перечислены взаимодействия компонентов препарата Хартил-Д с другими ингибиторами АПФ и препаратами, содержащими гидрохлортиазид.

Рамиприл

Диуретики

Назначение диуретика пациенту, принимающему рамиприл, обычно приводит к суммации антигипертензивного эффекта.

У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно тех, кому диуретики назначены недавно, добавление рамиприла может иногда вызывать чрезмерное снижение АД. Вероятность симптомов артериальной гипотензии под влиянием рамиприла снижается, если прекратить принимать диуретик перед началом лечения рамиприлом (см. раздел Особые указания).

Трициклические антидепрессанты / антипсихотические препараты (нейролептики) / анестетики

Прием некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств на фоне ингибиторов АПФ может усилить артериальную гипотензию (см. раздел Особые указания).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ, поэтому пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулинов и гипогликемических средств для приема внутрь) может усиливать действие последних, вплоть до развития гипогликемии. Вероятность таких явлений особенно высока в течение первых недель сочетанного лечения пациентов, а также при нарушении функции почек.

Тромболитики и/или бета-адреноблокаторы

Рамиприл можно применять на фоне приема тромболитиков и бета-адреноблокаторов.

Прочие антигипертензивные лекарственные средства

Одновременный прием нитроглицерина и других органических нитратов или вазодилататоров может усиливать гипотензивный эффект рамиприла.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота (3 г/сутки)

Рамиприл можно применять на фоне приема ацетилсалициловой кислоты (в небольших дозах под наблюдением врача). Длительный прием НПВП может ослабить гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Эффекты НПВП и ингибиторов АПФ на повышение уровня калия в сыворотке крови суммируются, что может привести к нарушению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. В редких случаях может наблюдаться острая почечная недостаточность, особенно при нарушении функции почек, например, у пожилых или обезвоженных пациентов.

Аллопуринол

Одновременное лечение ингибитором АПФ и аллопуринолом повышает риск почечной недостаточности и может приводить к повышению риска лейкопении.

Циклоспорин

Одновременный прием ингибиторов АПФ и циклоспорина повышает риск почечной недостаточности и гиперкалиемии.

Ловастатин

Одновременный прием ингибиторов АПФ и ловастатина повышает риск гиперкалиемии.

Прокаинамид, цитостатики и иммунодепрессанты

Прием этих препаратов одновременно с ингибиторами АПФ может повышать риск лейкопении.

Гемодиализ

Хартил-Д не показан пациентам, состояние которых требует проведения диализа, поскольку прием ингибиторов АПФ на фоне диализа с использованием мембран, обеспечивающих высокую

интенсивность тока, часто сопровождается анафилактическими реакциями. Данное сочетание недопустимо.

Гидрохлоротиазид

Амфотерицин В (парентерально), карбеноксолон, кортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) или слабительные стимулирующего действия

Гидрохлоротиазид может вызвать электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

Соли кальция

При одновременном приеме этих препаратов с тиазидными диуретиками снижение выведения ионов кальция может повысить уровень кальция в сыворотке крови.

Сердечные гликозиды

Повышается риск отравления препаратами наперстянки и тиазидной гипокалиемии.

Холестираминовые смолы и колестипол

Эти препараты могут уменьшить или замедлить всасывание гидрохлоротиазида. Поэтому сульфонамидные диуретики следует принимать по крайней мере за час до или через 4-6 часов после приема смолы.

Недеполяризующие миорелаксанты (т.е. тубокурарина хлорид)

Гидрохлоротиазид может усиливать действие этих лекарственных средств.

Лекарственные средства, вызывающие тахикардию типа «пируэт»

Риск гипокалиемии вынуждает соблюдать осторожность при одновременном приеме гидрохлоротиазида и препаратов, вызывающих тахикардию типа «пируэт», например, некоторых антипсихотических и других средств.

Соталол

На фоне тиазидной гипокалиемии повышается риск аритмии вследствие приема соталола.

Рамиприл/гидрохлоротиазид

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики или калийсодержащие солезаменители

Хотя уровень калия в сыворотке крови при клинических исследованиях ингибиторов АПФ обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов все же развивалась гиперкалиемия. Риск гиперкалиемии связывают с рядом факторов, к числу которых относятся почечная недостаточность, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей. Использование калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Во время приема рамиприла на фоне калийвыводящих диуретиков, гипокалиемия, вызванная их приемом, может быть ослаблена.

Литий

При одновременном приеме лития и ингибиторов АПФ обратимо повышается уровень лития в сыворотке крови и развиваются токсические эффекты. Применение тиазидных диуретиков может повышать риск литиевой интоксикации и усиливать литиевую интоксикацию, если она уже вызвана одновременным приемом ингибиторов АПФ. Использовать рамиприл одновременно с литием не рекомендуется, но в тех случаях, когда такое сочетание необходимо, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови (см. раздел Особые указания).

Триметоприм

Прием ингибиторов АПФ и тиазидов одновременно с триметопримом повышает риск гиперкалиемии.

Пероральные гипогликемические средства (например, производные сульфамочевины и бигуанидины, такие как метформин) и инсулин

Возможно, гидрохлоротиазид ослабляет гипогликемический эффект этих средств, в то время как рамиприл потенцирует его.

Натрия хлорид

Ослабление антигипертензивного эффекта фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида.

Лечение высокими дозами салицилатов (> 3 г/сутки)

Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое воздействие салицилатов на ЦНС.

Особые указания

Рамиприл

Симптомы артериальной гипотензии

У больных неосложненной артериальной гипертензией симптомы артериальной гипотензии наблюдаются редко. У больных артериальной гипертензией, принимающих рамиприл, вероятность развития артериальной гипотензии возрастает при уменьшении объема циркулирующей крови (например, в результате лечения диуретиками, ограничения потребления с пищей соли, проведения диализа, диареи или рвоты), а также при тяжелых формах ренин-зависимой артериальной гипертензии. Симптомы артериальной гипотензии наблюдались у пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от того, сочетается ли она с почечной недостаточностью. Это наиболее часто наблюдается у больных с более тяжелой сердечной недостаточностью, вынужденных принимать высокие дозы «петлевых» диуретиков, у которых наблюдается гипонатриемия или функциональная почечная недостаточность.

Пациенты с повышенным риском артериальной гипотензии нуждаются в пристальном наблюдении в начальном периоде лечения и при подборе дозы. Это также относится к пациентам с ишемической болезнью сердца или заболеванием сосудов мозга, у которых значительное падение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае артериальной гипотензии пациента необходимо положить на спину, ноги приподнять и при необходимости сделать внутривенное вливание раствора натрия хлорида. Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием для последующего приема препарата.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих нормальное или низкое АД, рамиприл может вызвать дополнительное снижение систолического АД. Этот эффект можно предвидеть, поэтому он обычно не является основанием для прекращения лечения. Если артериальная гипотензия проявляется симптомами, может возникнуть необходимость уменьшить дозу или прекратить лечение.

Аортальный и митральный стенозы / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и прочие ингибиторы АПФ, рамиприл требует осторожности при назначении пациентам со аортальным стенозом или затруднением выброса из левого желудочка (например, при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии). В отдельных случаях гемодинамическая картина может сделать недопустимым прием фиксированного сочетания рамиприла и гидрохлоротиазида.

Первичный альдостеронизм (болезнь Конна)

Использование фиксированных сочетаний рамиприла и гидрохлоротиазида противопоказано, поскольку пациенты с первичным альдостеронизмом не чувствительны к антигипертензивным средствам, действие которых основано на подавлении ренин-ангиотензиновой системы.

Нарушение функции почек

У пациентов с сердечной недостаточностью в начале лечения ингибиторами АПФ может наблюдаться ухудшение функции почек. В таких ситуациях описаны случаи острой почечной недостаточности, обычно преходящей.

У некоторых пациентов с сужением обеих почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки ингибиторы АПФ повышают уровень мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови; обычно эти изменения проходят после прекращения приема препаратов. Вероятность этого особенно высока при почечной недостаточности. При наличии реноваскулярной гипертензии высок риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с малых доз, которые должны быть точно подобраны. Поскольку диуретики могут внести вклад в описанную выше клиническую динамику, в течение первых недель лечения рамиприлом их прием должен быть прекращен, а функция почек нуждается в тщательном наблюдении.

У некоторых больных артериальной гипертензией без явного заболевания сосудов почек прием рамиприла, особенно на фоне диуретиков, вызывает повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке; эти изменения как правило бывают незначительными и преходящими. Вероятность их возникновения выше у больных, уже страдающих нарушением функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы и/или прекращении приема диуретика и/или рамиприла.

Состояние после трансплантации почки

В связи с отсутствием опыта применения рамиприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, рамиприл не рекомендуется принимать таким пациентам.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани редко развивается у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, в том числе рамиприл. В период лечения ангионевротический отек может развиваться в любое время. В этом случае прием рамиприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее лечение и установить наблюдение за пациентом; прежде чем отпустить пациента, следует убедиться в том, что все симптомы отека ликвидированы. Даже в тех случаях, когда отек ограничивается только языком и признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут нуждаться в длительном наблюдении, поскольку лечение ангиостатическими средствами и кортикостероидами может оказаться недостаточным. В редких случаях зарегистрирована смерть пациентов вследствие ангионевротического отека гортани или языка.

Если отек распространяется на язык, голосовые связки или гортань, весьма вероятно перекрытие дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на органах дыхания. В таких случаях необходимо принять меры неотложной терапии (см. раздел Передозировка). Она может включать введение эпинефрина (адреналина) и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением вплоть до полного и стойкого исчезновения симптоматики.

У пациентов, имеющих в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека в ответ на прием ингибитора АПФ.

Анафилактические реакции у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Имеются сообщения об анафилактических реакциях у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, AN 69) при одновременном применении ингибиторов АПФ. В таких случаях следует рассмотреть возможность использования другого типа мембран или антигипертензивных средств другого класса.

Анафилактические реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, принимающих ингибитор АПФ на фоне афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстрана сульфата, развиваются угрожающие жизни анафилактические реакции. Таких реакций можно избежать, если временно воздерживаться от приема ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ на фоне десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых), развиваются длительные анафилактические реакции. Если такие пациенты воздерживались от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации, реакций не наблюдалось, однако случайное введение АПФ провоцировало анафилактическую реакцию.

Печеночная недостаточность

С приемом ингибиторов АПФ связывают развитие редкого синдрома, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и переходит в скоротечный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома не ясен. Если у пациентов, принимающих рамиприл, развивается желтуха или значительно повышается активность «печеночных» ферментов, препарат необходимо отменить, оставляя пациента под наблюдением врача до исчезновения симптомов.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось, что у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, могут развиваться нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. При нормальной функции почек и в отсутствие осложнений нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы и проходят после прекращения приема ингибитора АПФ. Следует проявлять крайнюю осторожность при назначении рамиприла больным, страдающим заболеваниями соединительной ткани с сосудистыми проявлениями, проходящим курс лечения антидепрессантами, принимающим аллопуринол или прокаинамид, а также при сочетании этих факторов, особенно на фоне нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые не всегда поддаются интенсивной антибиотикотерапии. Если в лечении таких пациентов используется рамиприл, рекомендуется периодически проверять количество лейкоцитов, причем больных следует предупредить о необходимости сообщать о любых признаках инфекции.

Расовая принадлежность

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами другой расовой принадлежности.

Подобно другим ингибиторам АПФ, рамиприл может быть менее эффективным в снижении АД у чернокожих пациентов по сравнению с лицами других рас, возможно вследствие более высокой частоты лиц с низким уровнем ренина в популяции чернокожих пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Кашель

Сообщалось, что прием ингибиторов АПФ может сопровождаться кашлем. Характерно, что кашель является сухим и постоянным; он проходит после отмены препарата. То, что кашель вызывается приемом ингибитора АПФ, следует считать его дифференциально-диагностическим признаком.

Хирургическое вмешательство /общая анестезия

У пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству или общей анестезии препаратами, снижающими АД, рамиприл может блокировать повышение образования ангиотензина II под влиянием компенсаторного выброса ренина. Если предполагается, что артериальная гипотензия развивается по этому механизму, она может быть скорректирована увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в том числе рамиприл, наблюдается повышение уровня калия в сыворотке. К группе риска развития гиперкалиемии относятся пациенты, страдающие почечной недостаточностью или сахарным диабетом, принимающие калийсберегающие диуретики, или калийсодержащие солезаменители, а также те пациенты, которые принимают иные лекарственные средства, повышающие уровень калия в сыворотке (например, гепарин). Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибитором АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел Взаимодействие).

Больные сахарным диабетом

У больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень сахара крови в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. раздел Взаимодействие).

Литий

Обычно не рекомендуется сочетать прием лития и рамиприла (см. раздел Взаимодействие).

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики или калийсодержащие солезаменители

Хотя уровень калия в сыворотке крови при клинических исследованиях ингибиторов АПФ обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов все же развивалась гиперкалиемия. Риск развития гиперкалиемии связывают с рядом факторов, к числу которых относятся почечная недостаточность, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей. Использование калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к

значительному повышению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Во время приема рамиприла на фоне калийвыводящих диуретиков, гипокалиемия, вызванная их приемом, может быть ослаблена.

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

У пациентов, страдающих заболеваниями почек, тиазиды могут вызвать азотемию. Прием лекарственных средств на фоне нарушения функции почек может приводить к кумулятивным эффектам. Если прогрессирует почечная недостаточность, характеризующаяся увеличением небелкового азота, следует тщательно оценить необходимость терапии и рассмотреть возможность прекращения приема диуретиков.

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением или прогрессирующим нарушением функции печени тиазиды следует назначать с осторожностью, поскольку даже незначительные колебания водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может уменьшить толерантность к глюкозе. При сахарном диабете может возникнуть необходимость подбора дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств. Терапия тиазидами может вызвать проявление латентного сахарного диабета.

С терапией тиазидными диуретиками связывают увеличение уровней холестерина и триглицеридов. У некоторых пациентов, получающих тиазидные диуретики, может наблюдаться повышение уровня мочевой кислоты или проявления подагры.

Подагра

У некоторых пациентов терапия тиазидами может повысить уровень мочевой кислоты и/или вызвать подагру. Однако рамиприл может усиливать выведение мочевой кислоты, таким образом ослабляя степень повышения уровня мочевой кислоты под воздействием гидрохлоротиазида.

Нарушения водно-электролитного баланса

Любому пациенту, получающему лечение диуретиками, необходимо периодически определять содержание электролитов в сыворотке крови.

Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Предвестниками нарушения водного или электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, летаргия, сонливость, беспокойство, миалгия или мышечные спазмы, утомляемость мышц, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и такие желудочно-кишечные расстройства, как тошнота и рвота.

Хотя использование тиазидных диуретиков и может привести к развитию гипокалиемии, при одновременном приеме рамиприла возможно уменьшение степени выраженности гипокалиемии, вызванной диуретиками. Вероятность развития гипокалиемии наиболее высока при циррозе печени, у пациентов с повышенным диурезом, при неадекватном пероральном приеме электролитов, а также на фоне лечения кортикостероидами и АКТГ (см. раздел Взаимодействие). В жаркую погоду возможно развитие гипонатриемии у пациентов с периферическими отеками. Недостаток хлоридов обычно бывает незначительным и не нуждается в лечении.

Тиазиды могут снижать выведение ионов кальция с мочой, приводя к незначительному периодическому повышению уровня кальция в крови даже в отсутствие явных нарушений кальциевого метаболизма. Явная гиперкальциемия может указывать на скрытый гиперпаратиреоз. Прием тиазидов следует прекратить до получения результатов исследования функции паращитовидных желез. Было показано, что тиазиды увеличивают почечную экскрецию магния, что может привести к снижению уровня магния в крови.

Нейтропения/агранулоцитоз

Следует прекратить прием комбинации фиксированных доз рамиприла и гидрохлоротиазида в случае возникновения или подозрения на возникновение нейтропении (количество нейтрофилов менее $1000/\text{мм}^3$).

Антидопинговые тесты

Гидрохлоротиазид, входящий в состав данного лекарственного препарата, может дать положительную реакцию при антидопинговом контроле.

Прочее

Независимо от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы, у пациентов могут развиваться реакции повышенной чувствительности. Сообщалось о возможности обострения течения системной красной волчанки.

Непереносимость лактозы

Данный лекарственный препарат содержит лактозы моногидрат.

Его не следует назначать пациентам с редкими наследственным нарушением толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактозы или синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

Влияние на управление автомобилем и работу с механизмами

Хартил-Д оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Благодаря различиям в индивидуальных реакциях у некоторых пациентов может нарушаться способность управлять автомобилем, работать с механизмами, а также выполнять иные виды работ, требующих повышенного внимания. Это особенно выражено в начале лечения и/или после увеличения дозировки.

Форма выпуска

Таблетки 2,5 мг + 12,5 мг, 5 мг + 25 мг.

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПХТФЭ /ал.фольга. 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Альфамед Фарбил Арцнаймиттель Гмбх, Германия

Держатель регистрационного удостоверения: ОАО Фармацевтический завод ЭГИС

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 ВЕНГРИЯ

Телефон: (36-1)265-5555

Факс: (36-1)265-5529

Представительство ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 11. Контактный телефон: (495) 363-39-66

И.о. Директора ИДКЭЛС

А.Н.Васильев

Представитель фирмы

Е.В. Творогова

