

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Хартил, 5 мг, таблетки

Хартил, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: рамиприл.

Хартил, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5мг рамиприла.

Хартил, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг рамиприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Хартил, 5 мг, таблетки

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.

Таблетку можно разделить на 2 равные дозы.

Хартил, 10 мг, таблетки

Белые или почти белые плоские овальные таблетки с фаской, с риской и гравировкой R4 на одной стороне таблетки, и рисками на боковых поверхностях.

Таблетку можно разделить на 2 равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Хартил показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет по следующим показаниям:

- Артериальная гипертензия ((АГ), в монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например диуретиками и блокаторами «медленных» кальциевых каналов).
- Хроническая сердечная недостаточность ((ХСН), 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 (АГ).
- Снижение риска развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:
 - у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА), аортокоронарное шунтирование (АКШ);
 - 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 (АГ), повышение плазменных концентраций общего холестерина (ОХ), снижение плазменных концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), курение).
- Сердечная недостаточность (СН) с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сутки) после острого инфаркта миокарда ((ОИМ), см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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.

Артериальная гипертензия (АГ)

Обычно начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки утром (в этом случае можно применять ½ таблетки Хартил 5 мг с риской). Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3-х недель и более не удастся нормализовать артериальное давление (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.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Рекомендованная начальная доза 1,25 мг 1 раз в сутки. В связи с тем, что, препарат Хартил не подходит для начальной дозы 1,25 мг, необходимо применять другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла.

В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию 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.

Диабетическая или недиабетическая нефропатия

Рекомендованная начальная доза 1,25 мг 1 раз в сутки. В связи с тем, что, препарат Хартил не подходит для начальной дозы 1,25 мг, необходимо применять другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла.

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.

Снижение риска развития инфаркта миокарда (ИМ), 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 ½ таблетки Хартил 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 клиренсом креатинина (КК) менее 0,6 мл/сек изучено недостаточно.

Сердечная недостаточность (СН) с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2-х по 9-е сутки) после острого инфаркта миокарда (ОИМ)

Начальная доза

Лечение может быть начато не ранее чем через 48 часов от момента ИМ (предпочтительно со 2-х по 9-е сутки заболевания) у клинически и гемодинамически стабильных пациентов с клиническими проявлениями СН. Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг в сутки, разделенная на две разовые дозы по 2,5 мг, которые

принимаются одна утром, а вторая – вечером (препарат рамиприла 2,5 мг или ½ таблетки Хартил 5 мг с риской).

После приема первой дозы пациент должен находиться под врачебным наблюдением не менее двух часов, или же не менее одного часа после стабилизации АД. При непереносимости первой дозы рамиприла (чрезмерное снижение АД), рекомендуется применение рамиприла в дозе 1,25 мг 2 раза в сутки в течение двух дней с последующим увеличением дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки. В связи с тем, что, препарат Хартил не подходит для начальной дозы 1,25 мг, необходимо применять другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла.

Если не удастся увеличить дозу рамиприла до 2,5 мг 2 раза в сутки, то применение препарата необходимо прекратить.

Титрование и поддерживающая доза

В дальнейшем, в зависимости от реакции пациента, дозу рамиприла рекомендуется увеличивать вдвое с интервалом в 1–3 дня до целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза рамиприла составляет 10 мг (предпочтительным является разделение суточной дозы на 2 приема).

В настоящее время опыт лечения пациентов с выраженной ХСН (III–IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)), возникшей непосредственно после ОИМ, является недостаточным. Если у таких пациентов принимается решение о проведении лечения препаратом рамиприла, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей возможной дозы – 1,25 мг рамиприла 1 раз в сутки и соблюдать особую осторожность при каждом увеличении дозы. В связи с тем, что, препарат Хартил не подходит для дозы 1,25 мг, необходимо применять другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 50 до 20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1,25 мг (поскольку препарат Хартил не применим в дозе 1,25 мг, необходимо использовать другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла).

Максимально допустимая суточная доза – 5 мг.

Пациенты с не полностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациенты с тяжелой АГ, 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 (в связи с тем, что, препарат Хартил не подходит для дозы 1,25 мг, необходимо применять другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла).

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, принимаемой 1 раз в сутки утром. В связи с тем, что, препарат Хартил не подходит для дозы 1,25 мг, необходимо применять другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла.

После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и (или) диуретиков, особенно «петлевых», пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 часов во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Начальная доза уменьшается до 1,25 мг в сутки. В связи с тем, что, препарат Хартил не подходит для дозы 1,25 мг, необходимо применять другой препарат, содержащий 1,25 мг рамиприла.

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 (½ таблетки Хартил 5 мг с риской).

Дети

Препарат Хартил не рекомендуется для лечения детей в возрасте от 0 до 18 лет в связи с ограниченными данными о его эффективности и безопасности в этой возрастной группе.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует принимать независимо от времени приема пищи (то есть, таблетки могут приниматься как до, так и во время или после приема пищи) и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды. Нельзя разжевывать или перед приемом измельчать таблетки.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к рамиприлу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Ангионевротический отек в анамнезе (наследственный или идиопатический, а также связанный с предшествующей терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)) (см. раздел 4.8);
- Гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);

- Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) <90 мм.рт.ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и /или умеренной или тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- Одновременное применение с комбинированной терапией сакубитрил/валсартан в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. разделы 4.4, 4.5);
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- Первичный гиперальдостеронизм;
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ <20 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (опыт клинического применения недостаточен));
- Гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен);
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Нephropatia, лечение которой проводится глюкокортикостероидами (ГКС), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими препаратами (опыт клинического применения недостаточен, см. раздел 4.5);
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 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 высокопоточные мембраны из полиакрилонитрила (риск развития тяжелых анафилактикоидных реакций) (см. разделы 4.4 и 4.5);
- Аферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата (риск развития тяжелых анафилактикоидных реакций) (см. раздел 4.4);
- Гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы (см. раздел 4.4);
- Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Дополнительные противопоказания при применении препарата в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ):

- тяжелая сердечная недостаточность (ФК IV по классификации NYHA);

- нестабильная стенокардия;
- угрожающие жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- «легочное» сердце.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Одновременное применение препарата рамиприла с препаратами, содержащими алискирен, или АРАП (при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек по сравнению с монотерапией).
- 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 (СКФ >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 4.5).
- Сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии).
- Пожилой возраст (риск усиления антигипертензивного действия).

- Гиперкалиемию.
- Применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии.
- Применение у пациентов негроидной расы.

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 объема циркулирующей крови (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.

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 острой почечной недостаточности (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. раздел 4.2).

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, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 4.5).

Ангионевротический отек

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отека 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 ГКС (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется внутривенное введение антигистаминных препаратов (антагонистов H₁- и H₂-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности ингибиторов фермента C1-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину (адреналину) ингибиторов фермента C1-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 кишечного 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 кишечного ангионевротического отека.

При одновременном применении с другими препаратами, которые могут вызывать развитие ангионевротического отека, повышается риск возникновения ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.5). Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (таких как пчелы, 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 пчелы, 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 анафилактикоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопоточных мембран (например, полиакрилонитриловых 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 ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Нарушения функции печени

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 4.2).

Хирургические вмешательства

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о приеме ингибиторов АПФ.

Кашель

При применении рамиприла может возникнуть сухой, непродуктивный, длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Этнические особенности

Рамиприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Рамиприл следует с осторожностью назначать пациентам негроидной расы из-за более высокого риска развития ангионевротического отека.

Пациенты после трансплантации почек

Опыт применения рамиприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, недостаточен.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения рамиприлом (до 1 раза в месяц в первые 3–6 месяцев лечения)

Контроль функции почек (определение сывороточной 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 почек, 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 4.5). 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Хартил содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

С комбинированной терапией сакубитрил/валсартан

Совместное применение ингибиторов АПФ и комбинации АРА II и ингибитора нейтральной эндопептидазы (син.: НЭП, неприлизин) (сакубитрил/валсартан) противопоказано из-за риска развития ангионевротического отека. Лечение рамиприлом не следует начинать до тех пор, пока сакубитрил и валсартан не выведутся из организма. В случае перехода с терапии рамиприлом на комбинированную терапию сакубитрил/валсартан, не следует начинать терапию данной комбинацией препаратов до тех пор, пока рамиприл не выведется из организма.

Использование некоторых высокопоточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилонитриловых мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации; использование декстрана сульфата при аферезе липопротеинов низкой плотности

Риск развития тяжелых анафилактоидных реакций. Если пациенту необходимо проведение таких процедур, то следует использовать другие типы мембран (в случае проведения плазмафереза и гемофильтрации) или перевести пациента на прием гипотензивных препаратов других групп.

Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен

Одновременное применение рамиприла и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение рамиприла с АРА II

Одновременное применение рамиприла с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Нерекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном, эплереноном [производное спиронолактона]), другими лекарственными средствами (ЛС), способными увеличивать концентрацию калия в сыворотке крови (включая АРА II, такролимус, циклоспорин; триметоприм, сульфаметоксазол, входящие в состав ко-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, баклофеном, альфузозином, доксазолином, празозином, тамсулозином, теразозином)

Потенцирование антигипертензивного эффекта; в отношении сочетания с диуретиками см. также разделы 4.2, 4.4 и 4.8) при комбинации с диуретиками следует регулярно контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови.

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, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами (ГКС и минералокортикостероидами) и другими ЛС, которые могут изменять картину периферической крови

Увеличивается риск развития нарушений со стороны крови (см. раздел 4.4).

С солями лития

Повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития. Поэтому следует контролировать содержание лития в сыворотке крови.

С гипогликемическими средствами (инсулинами, гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины))

В связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием ингибиторов АПФ возможно усиление гипогликемического эффекта этих лекарственных средств, вплоть до развития гипогликемии. Рекомендуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови в начале их совместного применения с ингибиторами АПФ.

С ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глинтинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином

Повышенный риск развития ангионевротического отека.

С ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих mTOR (mammalian Target of Rapamycin), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

С рацекадотрилом (ингибитором энкефалиназы, применяемым для лечения острой диареи)

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (син.: НЭП, неприлизин), таких как рацекадотрил (средство для лечения диареи), сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека.

С эстрамустином

Повышенный риск развития 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 препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат)

При одновременном применении ингибиторов АПФ (включая рамиприл) с препаратами золота для парентерального введения (натрия ауротиомалат) сообщалось о развитии следующих реакций: приливы крови к коже лица, тошнота, рвота и гипотензия.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Противопоказано применение препарата Хартил во время беременности (см. раздел 4.3).

Рамиприл противопоказан при беременности, так как может оказывать токсическое воздействие на плод (нарушение развития почек, нарушение функции почек, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких) и новорожденного (почечная недостаточность, олигурия, снижение АД, гиперкалиемия).

Поэтому перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность, то лечение ингибиторами АПФ должно быть прекращено.

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.

Если воздействие ингибиторов АПФ имело место во втором триместре беременности или на более поздних сроках, рекомендуется ультразвуковое исследование плода для контроля функции почек и состояния костей черепа. Новорожденных, чьи матери во время беременности принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно наблюдать из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

Если лечение препаратом рамиприла необходимо в период кормления грудью, то грудное вскармливание должно быть прекращено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения препаратом Хартил необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, включая управление транспортными средствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. на фоне его приема возможно появление головокружения, снижения быстроты психомоторных реакций, внимания, особенно после приема первой дозы.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификации нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения приводятся в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Классификация по системе органов MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Эозинофилия	Лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения		Угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					Анафилактическое или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается тяжесть анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител

Классификация по системе органов MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Эндокринные нарушения					Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ)
Нарушения метаболизма и питания	Увеличение концентрации калия в крови	Анорексия, снижение аппетита			Уменьшение концентрации натрия в крови
Психические нарушения		Подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушение сна, включая сонливость	Спутанность сознания		Нарушение внимания
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение (ощущение «легкости» в голове)	Головокружение (вертиго), парестезия, потеря вкусовой чувствительности (агевзия), нарушение вкусовой	Тремор, нарушения равновесия		Ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушения психомоторных реакций,

Классификация по системе органов MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		чувствительности (дисгевзия)			ощущение жжения, нарушение восприятия запахов (паросмия)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		Зрительные расстройства, включая расплывчатость изображения	Конъюнктивит		
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			Нарушения слуха, звон в ушах		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		Ишемия миокарда, включая стенокардию или ИМ, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения, периферические отеки			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Снижение АД, нарушение ортостатической регуляции	«Приливы» крови к коже лица	Стеноз сосудов, гипоперфузия (усиление нарушения)		Синдром Рейно

Классификация по системе органов MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия) синкопальные состояния		кровообращения на фоне стеноза сосудов), васкулит		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	«Сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении «лежа»), бронхит, синусит, одышка	Бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	Панкреатит с фатальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов	Глоссит		Афтозный стоматит (воспалительные реакции слизистой оболочки полости рта)

Классификация по системе органов MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		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			
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		Повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови	Холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения		Острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (крайне редко с летальным исходом)
<i>Нарушения со стороны кожи и</i>	Кожная сыпь, в частности,	Ангионевротический отек, в том	Эксфолиативный дерматит,	Реакции фотосенсибилизации	Токсический эпидермальный некролиз,

Классификация по системе органов MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>подкожных тканей</i>	макулопапулёзная	числе и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение)	крапивница, онихолизис		синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Мышечные судороги, миалгии	Артралгия			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		Нарушение функции почек, включая развитие ОПН, увеличение выделения			

Классификация по системе органов MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови			
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>		Эректильная дисфункция с переходящей импотенцией, снижение либидо			Гинекомастия
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Боль в груди, чувство усталости	Гипертермия	Астения (слабость)		

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +8 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374-60) 830073-1012,1013

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, нарушения водно-электролитного баланса, ОПН, ступор.

Лечение

Промывание желудка, введение адсорбентов, натрия сульфата (по возможности в течение первых 30 мин после приема).

В случае выраженного снижения АД к терапии по восполнению ОЦК и восстановлению электролитного баланса может быть добавлено введение альфа₁-адренергических агонистов (норэпинефрин, допамин). В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного электрокардиостимулятора. При передозировке необходимо мониторировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Отсутствует опыт применения форсированного диуреза, изменения рН мочи, гемофильтрации или гемодиализа для ускоренного выведения рамиприла и рамиприлата из организма при передозировке препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Образующийся под влиянием «печеночных» ферментов активный метаболит рамиприла – рамиприлат – является длительно действующим ингибитором АПФ (синонимы АПФ: кининаза II, дипептидилкарбоксидипептидаза I). АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием, и распад брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием.

Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД. Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие. Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в сыворотке крови.

При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности, «сухого» кашля) связано с повышением активности брадикинина.

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с АГ прием рамиприла приводит к снижению АД в положении «лежа» и «стоя», без компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Рамиприл значительно снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), практически не вызывая изменений почечного кровотока и СКФ. Антигипертензивное действие начинает развиваться через 1–2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3–6 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме рамиприла антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3–4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома «отмены»).

У пациентов с АГ рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У пациентов с ХСН рамиприл снижает ОПСС (уменьшает постнагрузку на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в проведении гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает частоту возникновения альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие сосудистых поражений (диагностированная ИБС), облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе) или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, АГ, увеличение концентрации ОХ, снижение концентрации ХС-ЛПВП, курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития ИМ, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в проведении процедур реваскуляризации и замедляет возникновение или прогрессирование ХСН.

У пациентов с СН и клиническими проявлениями, развившейся в первые дни ОИМ (2–9 сутки), применение рамиприла, начатое с 3 по 10 день острого ИМ, снижало смертность (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования СН до тяжелой (III–IV ФК по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 23%), вероятность последующей госпитализации из-за развития СН (на 26%).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом, как с АГ, так и с нормальными показателями АД, рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (50–60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания.

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 (C_{max}) 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 ($T_{1/2}$) рамиприлата, составляющим приблизительно 3 часа, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 часов, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ 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» $T_{1/2}$ в зависимости от дозы составляет 13–17 часов.

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).

Распределение

Связь с белками плазмы крови приблизительно составляет для рамиприла 73%, а для рамиприлата – 56%.

После внутривенного введения объем распределения (V_d) рамиприла и рамиприлата составляет приблизительно 90 л и приблизительно 500 л, соответственно.

Биотрансформация

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.

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 рамиприлата составляет приблизительно 2%.

Элиминация

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприлата (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% – почками. После внутривенного введения рамиприлата 50–60% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов. После внутривенного введения рамиприлата около 70% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при внутривенном введении рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50% и 30%, соответственно). После приема внутрь 5 мг рамиприлата у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприлата и его метаболитов выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 часов после приема.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприлат выделяется в материнское молоко.

Лица пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65–76 лет) фармакокинетика рамиприлата и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

При приеме рамиприлата в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприлата до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

Почечная недостаточность

При нарушениях функции почек с 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Хартил, 5 мг, таблетки

Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный 1500

Натрия кроскармеллоза

Натрия стеарил фумарат

Пигментная смесь PB24877 розовая [лактозы моногидрат, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172)]

Хартил, 10 мг, таблетки

Натрия гидрокарбонат

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный 1500

Натрия кроскармеллоза

Натрия стеарил фумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (ОПА – алюминиевая фольга – ПВХ) и алюминиевая фольга. 2 или 4 блистера в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (+36-1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33

Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52

Факс: (017) 227-35-53

Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж

Телефон: +374-10-574686

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Хартил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.

V_0002