

## **Состав**

*действующее вещество:* ramipril;

1 таблетка содержит рамиприла 5 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия гидрокарбонат, лактоза, натрия кроскармеллоза, крахмал кукурузный, натрия стеарилфумарат, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 5 мг - светло-розового цвета плоские овальные таблетки без оболочки, с фаской, с возможными вкраплениями, с риской с одной стороны и на боковых поверхностях, с маркировкой R3, размером 8,8 x 4,4 мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ (АПФ). Код АТХ C09A A05.

## **Фармакодинамика**

Рамиприлат, активный метаболит препарата рамиприла, подавляет энзим дипептидилкарбоксо- пептидазы (синонимы: АПФ, кининаза II). В плазме крови и тканях этот энзим катализирует конверсию ангиотензина I в активную сосудосуживающую субстанцию ангиотензина II, а также распад активного вазодилататора брадикинина. Уменьшение формирования ангиотензина II и угнетение распада брадикинина приводит к вазодилатации.

Поскольку ангиотензин II также стимулирует высвобождение альдостерона, рамиприлат способствует уменьшению секреции альдостерона.

Назначение рамиприла вызывает существенное снижение периферического сопротивления артерий. В общем, нет существенных изменений почечного плазмотока и скорости клубочковой фильтрации. Назначение рамиприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению уровня артериального давления в горизонтальном и вертикальном положениях, без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений.

У большинства пациентов антигипертензивный эффект после однократного приема наступает через 1-2 часа после перорального применения препарата. Максимальный эффект после однократного приема обычно достигается через 3-6 часов после перорального применения. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов. Максимальный антигипертензивный эффект при длительном лечении рамиприлом целом становится очевидным через 3-4 недели. Показано, что антигипертензивный эффект удерживается при длительной терапии в течение 2 лет. Внезапное прекращение приема рамиприла не влечет к быстрому и чрезмерному рикошетному повышению артериального давления.

В дополнение к обычной терапии диуретиками и, при необходимости, сердечных гликозидов было показано, что рамиприл эффективен у пациентов с II-IV функционального класса NYHA. Препарат оказывает благоприятные эффекты на сердечную гемодинамику (снижение давления наполнения левого и правого желудочков, ОПСС, повышение сердечного выброса и улучшения сердечного индекса). Он также уменьшает нейроэндокринную активацию.

### **Фармакокинетика**

*Абсорбция.* После приема рамиприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение одного часа. Учитывая количество вещества, обнаруженного в моче, степень абсорбции составляет не менее 56%, и на него существенно не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность активного метаболита рамиприлата после перорального назначения рамиприла в дозе 2,5 мг и 5 мг составляет 45%.

Максимальная концентрация в плазме крови рамиприлата, единого активного метаболита рамиприла, достигается через 2-4 часа после приема препарата.

В условиях применения обычных доз (1 раз в сутки) равновесная концентрация в плазме крови достигается на 4-е сутки применения препарата.

### *Распределение*

Связывание рамиприла с белками плазмы крови составляет приблизительно 73%, а рамиприлата - 56%.

*Метаболизм.* Рамиприл почти полностью метаболизируется до рамиприлата, дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты и глюкуронидов рамиприла и рамиприлата.

*Вывод.* Экскреция метаболитов преимущественно почечная. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови происходит за несколько фаз.

Учитывая мощное насыщающих связывания с АПФ и медленную диссоциацию с энзимом, рамиприлат характеризуется пролонгированным терминальной фазой элиминации при очень низких концентрациях в плазме крови.

После приема повторных доз рамиприла 1 раз в сутки эффективный период полувыведения составляет 13-17 ч при дозе 5-10 мг и дольше для более низких доз 1,25-2,5 мг. Разница обусловлена насыщающей способностью энзима по связыванию рамиприлата.

При приеме однократной пероральной дозы рамиприла и его метаболит не проявлялись в грудном молоке. Впрочем, эффект многократных доз неизвестен.

Почечная экскреция рамиприлата снижена у пациентов с нарушенной функцией почек, и почечный клиренс рамиприлата пропорционально связан с клиренсом креатинина. Это приводит к повышению плазменных концентраций рамиприлата, которые снижаются медленнее, чем у лиц с нормальной функцией почек.

У пациентов с поражением печени метаболизм рамиприла в рамиприлата замедлен, что обусловлено пониженной активностью печеночных эстераз, а уровни рамиприла в плазме крови у этих пациентов были повышены. Максимальная концентрация рамиприлата в этих пациентов, впрочем, не отличались от таковых у лиц с нормальной функцией печени.

## **Показания**

### *Лечение артериальной гипертензии*

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности у пациентов с:

- выраженным сердечно-сосудистым заболеваниями атеротромботического генеза (наличие в анамнезе ишемической болезни сердца или инсульта или заболевания периферических сосудов);
- диабетом, имеют по меньшей мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. Раздел «Фармакодинамика»).

### *Лечение заболевания почек*

- начальная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие микроальбуминурии;
- выраженная клубочковая диабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии, у пациентов, имеющих по меньшей мере один фактор сердечно-сосудистого риска (см. Раздел

«Фармакодинамика»);

- выраженная клубочковая недиабетическая нефропатия, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии  $\geq 3$  г / сут (см. Раздел «Фармакодинамика»).

*Лечение сердечной недостаточности, сопровождающейся клиническими проявлениями*

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: уменьшение летальности при острой стадии инфаркта миокарда у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности при начале лечения более чем через 48 часов после возникновения острого инфаркта миокарда.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, или другим ингибиторам АПФ (см. Раздел «Состав»).

Наличие в анамнезе ангионевротического отека (наследственного, идиопатического или ранее перенесенного на фоне применения ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II).

Одновременное применение с сакубитрилом / вальзартаном (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или односторонний стеноз почечной артерии при наличии единственной почки.

Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Рамиприл не следует применять пациентам с артериальной гипотонией или гемодинамически нестабильными состояниями.

Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен пациентам с диабетом или пациентам с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Необходимо избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с

отрицательно заряженными поверхностями, поскольку такое применение может привести к анафилактических реакций тяжелой степени. Такие экстракорпоральные методы лечения включают диализ или гемофильтрации с использованием определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с повышенной частотой возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с применением лишь одного средства, влияет на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Противопоказаны комбинации.* Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Лечение рамиприлом следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана. Лечение сакубитрилом / вальсартаном следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы препарата Хартил®.

Методы экстракорпоральной терапии, в результате которых происходит контакт крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием определенных мембран с высокой интенсивностью потока (например мембран из полиакрилонитрила) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата, учитывая повышенный риск развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть вопрос об использовании другой диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных средств.

Комбинированное применение препарата Хартил® с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или умеренно тяжелыми нарушениями функции почек и не рекомендуется другим категориям пациентов (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

## Комбинации, требующие мер

Соли калия, гепарин, калийсберегающие диуретики и другие активные вещества, увеличивающие уровень калия в плазме крови (включая антагонисты ангиотензина II, триметоприм и его фиксированные комбинации с сульфаметоксазол, такролимус, циклоспорин). Может возникнуть гиперкалиемия, поэтому нужно тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Антигипертензивные лекарственные средства (например диуретики) и другие вещества, способные снижать артериальное давление (например нитраты, трициклические антидепрессанты, анестетики, алкоголь, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Следует ожидать увеличения риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Особенности применения» относительно диуретиков).

Вазопрессорные симпатомиметики и другие вещества (например изопротеренол, добутамин, допамин, эпинефрин), которые могут уменьшить антигипертензивный эффект препарата Хартил®. Рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление.

Аллопуринол, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид, цитостатики и другие вещества, которые могут вызывать изменения картины крови. Повышенная вероятность возникновения гематологических реакций (см. Раздел «Особенности применения»).

*Соли лития.* Ингибиторы АПФ могут уменьшить выведение лития, что может привести к увеличению токсичности лития. Необходимо тщательно контролировать уровень лития.

*Противодиабетические средства, включая инсулин.* Могут возникнуть гипогликемические реакции. Рекомендуется тщательно контролировать уровень глюкозы в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота. Ожидается снижение антигипертензивного эффекта препарата Хартил®. Более того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может сопровождаться повышенным риском ухудшения функции почек и увеличением уровня калия в крови.

*Соль.* При избыточном потреблении соли возможно ослабление гипотензивного эффекта препарата.

*Триметоприм или комбинация триметоприма и сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)*

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ вместе с комбинацией триметоприма и сульфаметоксазол, повышается риск гиперкалиемии.

Селективные иммунодепрессанты или ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Возможно повышение риска развития ангионевротического отека у пациентов, которые одновременно получают такие средства, как ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Начинать такую терапию следует с осторожностью (см. Раздел «Особенности применения»).

*Ингибиторы неприлизину (НЭП).* Сообщалось о потенциальный рост риска развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и ингибитора НЭП (нейтральной эндопептидазы), например рацекадотрила (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Особенности применения**

### Особые категории пациентов

*Беременность.* Лечение ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II противопоказано начинать в период беременности. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибитором АПФ / антагонисты рецепторов ангиотензина II является абсолютно необходимым, пациенток, которые планируют забеременеть, необходимо перевести на другой антигипертензивный препарат, применение которого в период беременности признано безопасным. Как только будет диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ / антагонисты рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать лечение другим препаратом (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с помощью лекарственных средств, содержащих алискирен.

Зафиксировано, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе развитие острой почечной недостаточности). В связи с этим двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Если терапия в виде такой двойной блокады расценивается как абсолютно необходима, ее следует применять только под наблюдением специалиста и при частом и тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и уровня артериального давления.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II нельзя одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

Пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) комбинированное применение препарата Хартил® и алискиреном противопоказано (см. «Противопоказания»).

Пациенты, у которых существует особый риск возникновения артериальной гипотензии.

*Пациенты со значительным повышением активности ренин-ангиотензин-системы (РААС).* У пациентов со значительным повышением РААС существует риск внезапного значительного снижения артериального давления и ухудшение функции почек вследствие угнетения АПФ, особенно если ингибитор АПФ или сопутствующий диуретик следует назначать впервые или впервые повышать дозу.

Существенного повышения активности РААС, требующее медицинского наблюдения, в том числе постоянного контроля артериального давления, можно ожидать, например, у пациентов:

- с тяжелой артериальной гипертензией;
- с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью;
- с гемодинамически значимой преградой для притока или оттока крови из левого желудочка (например со стенозом аортального или митрального клапана);
- с односторонним стенозом почечной артерии при наличии второй функционирующей почки;
- в которых существует или может развиваться недостаток жидкости или электролитов (включая тех, кто получает диуретики);
- с циррозом печени и / или асцитом;
- каким выполняют обширные хирургические вмешательства или во время анестезии с применением препаратов, вызывающих артериальной гипотензии.



Как правило, рекомендуется провести коррекцию дегидратации, гиповолемии или недостатка электролитов до начала лечения (однако для пациентов с сердечной недостаточностью такие корректирующие меры следует тщательно взвесить относительно риска возникновения перегрузки объемом).

У пациентов с нарушениями функции печени ответ на лечение препаратом Хартил® может быть либо усиленной или уменьшенной. Кроме того, у пациентов с тяжелым циррозом печени, который сопровождается отеками и / или асцитом, активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) может быть существенно повышенной; поэтому во время лечения этих больных необходимо проявлять особую осторожность.

*Транзиторная или персистирующая сердечная недостаточность после инфаркта миокарда*

Пациенты, у которых существует риск возникновения сердечной или церебральной ишемии в случае острой артериальной гипотензии. В начальной фазе лечения требуется особый медицинский контроль.

*Пациенты пожилого возраста.* См. раздел «Способ применения и дозы».

*Хирургическое вмешательство.* Если это возможно, то лечение ингибиторами АПФ, такими как рамиприл, следует прекратить за 1 сутки до проведения хирургического вмешательства.

*Контроль функции почек.* Функцию почек нужно оценивать до и во время проведения лечения и корректировать дозу, особенно в первые недели лечения. Особенно тщательный контроль нужен пациентам с нарушением функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Существует риск ухудшения функции почек, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью или после пересадки почки.

*Ангионевротический отек.* У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая рамиприл, наблюдался ангионевротический отек (см. Раздел «Побочные реакции»).

Этот риск повышается у пациентов, одновременно получающих такие лекарственные средства как ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR) (например темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин или рацекадотрил. Комбинация рамиприла с сакубитрилом / вальзартаном противопоказана из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В случае развития ангионевротического отека прием препарата Хартил® следует прекратить. Нужно немедленно начать неотложную терапию. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение по меньшей мере 12-24 часов и может быть выписан после полного исчезновения симптомов.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая Хартил®, наблюдались случаи ангионевротического отека кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой / рвотой или без них).

*Анафилактические реакции во время десенсибилизации.* При применении ингибиторов АПФ вероятность возникновения и тяжесть анафилактических и анафилактоидных реакций на яд насекомых и другие аллергены увеличивается. Перед проведением десенсибилизации следует временно прекратить прием препарата Хартил®.

*Контроль электролитного равновесия. Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, включая препарат Хартил®, наблюдалось возникновение гиперкалиемии. В группу риска возникновения гиперкалиемии относятся пациенты с почечной недостаточностью, пациенты в возрасте от 70 лет, пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом, пациенты, которые принимают соли калия, калийсберегающие диуретики, а также другие активные вещества, повышающие содержание калия в плазме крови, или пациенты с такими состояниями как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз. Если совместное применение вышеупомянутых препаратов считается целесообразным, то рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в плазме крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Контроль электролитного равновесия. Гипонатриемия.* У некоторых пациентов, получавших рамиприл, наблюдался синдром неадекватной секреции АДГ дальнейшим развитием гипонатриемии. Рекомендуется регулярно контролировать сывороточные уровни натрия у лиц пожилого возраста и у других пациентов, которые имеют риск развития гипонатриемии.

*Нейтропения / агранулоцитоз.* Случаи нейтропении / агранулоцитоза, а также тромбоцитопении и анемии наблюдались редко. Также сообщалось об угнетении функции костного мозга.

С целью выявления возможной лейкопении рекомендуется контролировать количество лейкоцитов в крови. Более частый контроль желательно проводить в начале лечения и пациентов с нарушенной функцией почек, сопутствующим коллагенозом (например системной красной волчанкой или склеродермией) или теми, кто принимает другие лекарственные средства, которые могут вызвать изменения картины крови (см. Разделы «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

*Этнические различия.* Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, гипотензивное действие рамиприла может быть менее выраженной у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Это может быть обусловлено тем, что у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией чаще наблюдается артериальная гипертензия с низкой активностью ренина.

*Кашель.* При применении ингибиторов АПФ сообщали о возникновении кашля. Характерно, что кашель непродуктивный, длительный и исчезает после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует помнить при возможности возникновения кашля вследствие применения ингибиторов АПФ.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Некоторые побочные эффекты (например, симптомы снижения артериального давления, такие как головокружение) могут нарушать способность пациента концентрировать внимание и влиять на скорость реакции, особенно в начале лечения или при переходе с лечения другими препаратами.

После приема первой дозы или дальнейшего повышения дозы не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами в течение нескольких часов.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Препарат не следует применять беременными женщинами или женщинами, которые планируют забеременеть.

Эпидемиологические данные о риске возникновения тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности были убедительными; однако небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжается терапия ингибиторами АПФ, пациенты, которые планируют беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные

препараты, которые имеют установленный профиль безопасности для применения в период беременности.

Если во время лечения лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Известно, что терапия ингибиторами АПФ / антагонисты рецепторов ангиотензина II (ARBs) во II и III триместре вызывает фетотоксичность у человека (пониженная функция почек, олигоамниона, задержка окостенения черепа) и неонатальная токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). В случае, если ингибитор АПФ применялся во II триместр беременности, рекомендуется ультразвуковая проверка функции почек и черепа. У новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, следует внимательно наблюдать за гипотонией, олигурией и гиперкалиемией (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Кормления грудью.* Из-за нехватки информации по применению рамиприла в период кормления грудью (см. Раздел «Фармакодинамика») не рекомендуется назначать этот препарат женщинам, которые кормят грудью, и желательно отдавать предпочтение другим лекарственным средствам, применение которых во время лактации является более безопасным, особенно в период грудного кормления новорожденных или недоношенных младенцев.

## **Способ применения и дозы**

Препарат для перорального применения.

Препарат Хартил® рекомендуется принимать ежедневно в одно и то же время. Препарат можно принимать до, во время и после еды, поскольку прием пищи не влияет на биодоступность препарата. Таблетки Хартил® следует глотать целиком, запивая водой. Их нельзя разжевывать или измельчать. Для обеспечения надлежащего введения таблетки можно разделить на равные дозы вдоль делительной риска.

*Пациенты, диуретики.* В начале лечения Хартил® может возникать артериальная гипотензия, развитие которой является более вероятным у пациентов, которые одновременно получают диуретики. В подобных случаях рекомендуется проявлять осторожность, поскольку у этих пациентов возможно снижение ОЦК и / или количества электролитов.

Желательно прекратить применение диуретика за 2-3 дня до начала лечения Хартил®, если это возможно (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить диуретик, препарат Хартила® следует начинать с дозы 1,25 мг. Следует тщательно контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Дальнейшее дозирования Хартил® следует корректировать в зависимости от целевого уровня артериального давления.

### Артериальная гипертензия

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от особенностей состояния пациента (см. Раздел «Особенности применения») и результатов контрольных измерений артериального давления. Хартил® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения» «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

*Начальная доза.* Лечение препаратом Хартил® следует начинать постепенно, начиная с рекомендуемой начальной дозы 2,5 мг в сутки.

У пациентов со значительной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) после приема начальной дозы может возникать значительное снижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 1,25 мг, а их лечение нужно начинать под контролем (см. Раздел «Особенности применения»).

Титрования дозы и поддерживающая доза. Дозу можно удваивать каждые 2-4 недели до достижения целевого уровня артериального давления максимальная доза Хартил® составляет 10 мг в сутки. Препарат рекомендуется принимать 1 раз в сутки.

### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза препарата Хартила® составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата дозу следует постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1-2 недели лечения, а затем - через 2-3 недели - увеличить ее до целевой поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

(См. Приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, получающих диуретики).

### Лечение заболевания почек

У пациентов с диабетом и микроальбуминурией.

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза препарата Хартил® составляет 1,25 мг (в соответствующей дозировке) 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу следует увеличивать. Через 2 недели лечения разовую дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем до 5 мг через 2 недели лечения.

Пациенты с диабетом и не менее одним фактором сердечно-сосудистого риска.

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза препарата Хартила ® составляет 2,5 мг 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата при дальнейшем лечении дозу следует увеличивать. Через 1-2 недели лечения суточную дозу Хартила ® рекомендуется удвоить до 5 мг, а затем до 10 мг через 2-3 недели лечения. Целевая суточная доза составляет 10 мг.

Пациенты с недиабетической нефропатией, о которой свидетельствует наличие макропротеинурии  $\geq 3$  г / сут.

*Начальная доза.* Рекомендованная начальная доза препарата Хартил® составляет 1,25 мг (в соответствующей дозировке) 1 раз в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. В зависимости от индивидуальной переносимости пациентом препарата при дальнейшем лечении дозу следует увеличивать. Через 2 недели лечения разовую дозу рекомендуется удвоить до 2,5 мг, а затем до 5 мг через 2 недели лечения.

#### Сердечная недостаточность с клиническими проявлениями

*Начальная доза.* Для пациентов, состояние которых стабилизировалось после лечения диуретиками, рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг в сутки.

Титрования дозы и поддерживающая доза. Дозу Хартил® следует титровать путем ее удвоения каждые 1-2 недели до достижения максимальной суточной дозы 10 мг. Желательно распределить дозу на 2 приема.

Вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда при наличии сердечной недостаточности.

*Начальная доза.* Через 48 часов после возникновения инфаркта миокарда пациентам, состояние которых клинически и гемодинамически стабильным, следует назначить начальную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Если начальная доза 2,5 мг переносится плохо, тогда следует применять дозу 1,25 мг (в соответствующей дозировке) 2 раза в сутки в течение 2 дней с последующим повышением до 2,5 мг и 5 мг 2 раза в сутки. Если дозу можно повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить. (см. Приведенную выше информацию относительно дозирования препарата для пациентов, получающих диуретики).

*Титрования дозы и поддерживающая доза.* В дальнейшем суточную дозу следует повышать путем ее удвоения с интервалом в 1-3 дня до достижения целевой поддерживающей дозы 5 мг 2 раза в сутки.

Когда это возможно, поддерживающую дозу следует разделить на 2 приема.

Если дозу можно повысить до 2,5 мг 2 раза в сутки, лечение следует отменить. Опыта лечения пациентов с тяжелой (IV ФК по классификации NYHA) сердечной недостаточностью сразу после инфаркта миокарда все еще недостаточно. Если все же принято решение о лечении таких пациентов этим препаратом, рекомендуется начинать терапию с дозы 1,25 мг (в соответствующей дозировке) 1 раз в сутки и любое ее увеличение проводить с чрезвычайной осторожностью.

#### Особые категории пациентов

*Пациенты с нарушением функции почек.* Суточная доза для пациентов с нарушением функции почек зависит от показателя клиренса креатинина (см. Раздел «Фармакодинамика»): - если клиренс креатинина  $\geq 60$  мл / мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг / сутки) нет, а максимальная суточная доза составляет 10 мг;

- если клиренс креатинина 30-60 мл / мин, необходимости в коррекции начальной дозы (2,5 мг / сутки) нет, а максимальная суточная доза составляет 5 мг;
- если клиренс креатинина 10-30 мл / мин, начальная суточная доза составляет 1,25 мг (в соответствующей дозировке) / сутки, а максимальная суточная доза - 5 мг;
- пациенты с артериальной гипертензией, находящихся на гемодиализе: при гемодиализе рамиприл выводится незначительно; начальная доза составляет 1,25 мг в сутки (в соответствующей дозировке), а максимальная суточная доза - 5 мг препарат следует принимать через несколько часов после проведения сеанса гемодиализа.

*Пациенты с нарушением функции печени (см. Раздел «Фармакодинамика»).* Лечение препаратом Хартил® пациентов с нарушениями функции печени следует начинать под тщательным контролем, а максимальная суточная доза таких случаях должна составлять 2,5 мг.

*Пациенты пожилого возраста.* Начальная доза должна быть ниже, а дальнейшее титрование дозы следует осуществлять более постепенно, учитывая высокую вероятность возникновения побочных эффектов, особенно в очень старых и немощных пациентов. В таких случаях следует назначать более низкую начальную дозу - 1,25 мг (в соответствующей дозировке) рамиприла.

## **Дети**

Препарат Хартил® не рекомендуется применять детям (в возрасте до 18 лет), поскольку данных по безопасности и эффективности применения этого препарата для таких пациентов недостаточно.

Имеющиеся в настоящее время данные по рамиприла описаны в разделах «Фармакодинамика» и «Побочные реакции».

## **Передозировка**

Симптомы передозировкой ингибиторами АПФ могут включать чрезмерную периферическую вазодилатацию (с выраженной артериальной гипотензии, шоком), брадикардия, электролитные нарушения, почечную недостаточность. Состояние пациента следует тщательно контролировать. Назначать симптоматическое и поддерживающее лечение. Предложенные меры включают первичную детоксикацию (промывание желудка, прием сорбентов) и средства для восстановления гемодинамической стабильности, включая назначение альфа-1-адренорецепторов агонистов или ангиотензина II (ангиотензинамида). Рамиприлат, активный метаболит рамиприла, плохо выводится из общего кровообращения путем гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Профиль безопасности препарата Хартил® содержит данные о постоянный кашель и реакции, вызванные артериальной гипотензии. К серьезным побочным реакциям относятся ангионевротический отек, гиперкалиемия, нарушение функции печени или почек, панкреатит, тяжелые реакции со стороны кожи и нейтропения / агранулоцитоз.

Частота возникновения побочных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$



до <1/100); редко (от  $\geq 1/10000$  до <1/1000); Очень редко (<1/10000), неизвестно (нельзя рассчитать по имеющимся данным). В каждой группе побочные явления представлены в порядке уменьшения степени их проявлений.

Системы органов	Побочные реакции по частоте			
	Часто	Нечасто	редко	Очень ред
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы		эозинофилия	Уменьшение количества лейкоцитов (включая нейтропению или агранулоцитоз), уменьшение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества тромбоцитов	
Со стороны иммунной системы				
Со стороны эндокринной системы				
Метаболические и алиментарные расстройства	Повышение уровня калия в крови	Анорексия, снижение аппетита		

Психические расстройства		Снижение настроения, тревожность, нервозность, беспокойство, нарушения сна, включая сонливость	Состояние спутанности сознания	
Со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Вертиго, парестезии, агевзия, дисгевзия	Тремор, нарушение равновесия	
Со стороны органов зрения		Нарушение зрения, включая нечеткость зрения	конъюнктивит	
Со стороны органов слуха и лабиринта			Нарушение слуха, звон в ушах	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		Ишемия миокарда, включая стенокардию или инфаркт миокарда; тахикардия аритмия; ощущение усиленного сердцебиения; периферические отеки		

Со стороны сосудистой системы	Артериальная гипотензия, ортостатическая снижение артериального давления, обмороки	Приливы	Стеноз сосудов, гипоперфузия, васкулит	
Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	Непродуктивный раздражающий кашель, бронхит, синусит, одышка	Бронхоспазм, в том числе обострение астмы; заложенность носа		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Воспалительные явления в желудочно-кишечном тракте, расстройства пищеварения, дискомфорт в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота	Панкреатит (в единичных случаях сообщали о летальные исходы при применении ингибиторов АПФ), повышение уровня ферментов поджелудочной железы, ангионевротический отек тонкого кишечника, боль в верхней части живота, включая гастрит, запор, сухость во рту	Глоссит	

<p>Со стороны гепатобилиарной системы</p>		<p>Повышение уровня печеночных ферментов и / или конъюгированного билирубина</p>	<p>Холестатическая желтуха, повреждения печеночных клеток</p>	
<p>Со стороны кожи и ее производных</p>	<p>Высыпания, в том числе макулопапулезные</p>	<p>Ангионевротический отек в очень исключительных случаях - нарушение проходимости дыхательных путей вследствие ангионевротического отека, которое может иметь летальный исход; зуд, гипергидроз</p>	<p>Экссфолиативный дерматит, крапивница, онихолиз</p>	<p>Реакция фоточувствительности</p>
<p>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</p>	<p>Мышечные спазмы, миалгия</p>	<p>артралгия</p>		

Со стороны почек и мочевыделительной системы		Нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность увеличение мочеобразования, ухудшение течения фоновой протеинурии, повышение уровня мочевины в крови повышение уровня креатинина в крови		
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Транзиторная эректильная импотенция, снижение либидо		
Общее состояние	Боль в груди, усталость	пирексия	астения	

**Срок годности**

2 роки.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

1. ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия.
2. Актавис ЛТД, Мальта.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1. 1165, г. Будапешт, ул. Бекеньфелди, 118-120, Венгрия.
2. VLB015, VLB016, Булебел Индастриал дом., г. Зейтун, ZTN3000, Мальта.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).