

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ХАРТИЛ®-АМ**

**(HARTIL® -AM)**

## **Склад:**

*діючі речовини:* раміприл; амлодипін;

1 капсула містить 5 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,95 мг амлодипіну бесилату); або 5 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,9 мг амлодипіну бесилату); або 10 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,95 мг амлодипіну бесилату); або 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,9 мг амлодипіну бесилату);

*допоміжні речовини:* кросповідон, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, гліцерол дибегенат;

*склад капсули (кришка та основа):*

*капсули по 5 мг/5 мг:* діамантовий блакитний FCF FD та С синій 1 (Е 133), алюра червоний АС FD та С червоний 40 (Е 129), титану діоксид (Е 171), желатин;

*капсули по 5 мг/10 мг:* заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), азорубін, кармоїзин

(Е 122), індигокармін (Е 132), желатин;

*капсули по 10 мг/5 мг:* заліза оксид червоний(Е 172), титану діоксид (Е 171), діамантовий блакитний FCF FD та С синій 1 (Е 133), алюра червоний АС FD та С червоний 40 (Е 129), желатин;

*капсули по 10 мг/10 мг:* азорубін, кармоїзин (Е 122), індигокармін (Е 132), титану діоксид (Е 172), желатин.

**Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*капсули по 5 мг/5 мг:*

тверді желатинові капсули без маркування, самозакриваючі, з непрозорим, світло-бордового кольору корпусом і непрозорою світло-бордового кольору кришечкою, заповнені сумішшю гранул та порошку, яка не містить механічних домішок, білого або майже білого кольору, без

або майже без запаху;

капсули по 5 мг/10 мг: тверді желатинові капсули без маркування, самозакриваючі, з непрозорим, світло-рожевого кольору корпусом і непрозорою темно-бордового кольору кришечкою, заповнені сумішшю гранул та порошку, яка не містить механічних домішок, білого або майже білого кольору, без або майже без запаху;

капсули по 10 мг/5 мг:

тверді желатинові капсули без маркування, самозакриваючі, з непрозорим, світло-рожевого кольору корпусом і непрозорою світло-бордового кольору кришечкою, заповнені сумішшю гранул

та порошку, яка не містить механічних домішок, білого або майже білого кольору, без або майже без запаху;

капсули по 10 мг/10 мг:

тверді желатинові капсули без маркування, самозакриваючі, з непрозорим, темно-бордового кольору корпусом і непрозорою темно-бордового кольору кришечкою, заповнені сумішшю гранул та порошку, яка не містить механічних домішок, білого або майже білого кольору, без або майже без запаху.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів.

Код АТХ С09ВВ07.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії раміприлу.

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, пригнічує ензим дипептидил-карбоксіпептидазу (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа II). У плазмі крові та тканинах цей ензим каталізує перетворення ангіотензину I в активну вазоконстрикторну субстанцію ангіотензину II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зменшення утворення ангіотензину II та пригнічення розпаду брадикініну призводять до вазодилатації.

Оскільки ангіотензину II також стимулює вивільнення альдостерону, раміприлат сприяє зменшенню секреції альдостерону. Середній показник відповіді на монотерапію інгібіторами АПФ був нижчим у чорношкірих пацієнтів (африканців) з артеріальною гіпертензією (як правило, з низьким рівнем реніну), ніж у білошкірих пацієнтів.

Фармакодинамічна дія.

Застосування раміприлу спричиняє виражене зниження периферичного опору артерій. Загалом, істотних змін ниркового плазматому і швидкості клубочкової фільтрації не спостерігалося. Застосування раміприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження рівня артеріального тиску у горизонтальному і вертикальному положеннях, без

компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень. У більшості пацієнтів початок антигіпертензивної дії одноразової дози раміприлу настає через 1-2 години після перорального застосування препарату. Максимальний ефект після одноразового прийому зазвичай досягається через 3-6 годин після перорального застосування. Антигіпертензивний ефект зберігається протягом 24 годин.

Максимальний антигіпертензивний ефект при тривалому лікуванні раміприлом загалом стає очевидним через 3-4 тижні. Показано, що антигіпертензивний ефект при тривалій терапії утримується протягом 2 років.

Раптове припинення прийому раміприлу не призводить до швидкого і надмірного рикошетного підвищення артеріального тиску.

### Механізм дії амлодипіну

Амлодипін пригнічує трансмембранний потік іонів кальцію у клітинах серця та гладких м'язів судин (повільний блокатор кальцієвих каналців або антагоніст іонів кальцію).

Механізм антигіпертензивної дії зумовлений прямим релаксаційним впливом амлодипіну на гладкі м'язи судин, що сприяє зниженню системного периферичного судинного опору.

Точний механізм, за допомогою якого амлодипін усуває стенокардію, до кінця не з'ясований, але він може мати такі дві дії:

1) амлодипін розширює периферичні артеріоли, зменшуючи таким чином загальний периферичний опір (після навантаження).

Оскільки він не спричиняє рефлекторної тахікардії, споживання міокардом енергії і потреба в кисні буде зменшуватися;

2) завдяки вище описаному механізму дії амлодипін збільшує надходження кисню до міокарда навіть у разі спазму коронарних артерій (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

### Фармакодинамічні властивості

У хворих на артеріальну гіпертензію разова доза амлодипіну забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин у положенні як лежачи, так і стоячи.

Завдяки повільному

початку дії амлодипін не спричиняє гострої артеріальної гіпотензії.

У хворих на стенокардію застосування амлодипіну 1 раз на добу подовжує загальний час можливого фізичного навантаження, затримує початок нападу стенокардії та подовжує час до істотного пригнічення сегмента ST, знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у таблетках гліцерилтринітрату.

Амлодипін не проявляє несприятливого впливу на обмін речовин та ліпіди плазми крові, тому він придатний для лікування хворих на бронхіальну астму, цукровий діабет і подагру.

*Фармакокінетика.*

### Раміприл

## *Абсорбція*

Після перорального прийому раміприл швидко абсорбується з травного тракту: максимальна концентрація раміприлу у плазмі крові досягається протягом 1 години. Враховуючи виведення раміприлу з сечею, ступінь абсорбції становить принаймні 56 %, і на нього істотно не впливає наявність їжі у травному тракті. Біодоступність активного метаболіту раміприлату після перорального прийому раміприлу у дозі 2,5 мг і 5 мг становить 45 %.

Максимальна концентрація у плазмі крові раміприлату, єдиного активного метаболіту раміприлу, досягається через 2-4 години після прийому раміприлу. Рівноважна концентрація раміприлату у плазмі крові в умовах застосування звичайних доз (1 раз на добу) досягається на 4 день лікування.

## *Розподіл*

Зв'язування раміприлу з білками крові становить приблизно 73 %, а раміприлату – 56 %.

## *Метаболізм*

Раміприл майже повністю метаболізується до раміприлату, дикетопіперазинового ефіру, дикетопіперазинової кислоти і глюкуронідів раміприлу і раміприлату.

## *Виведення*

Екскреція метаболітів здійснюється переважно нирками.

Зниження концентрації раміприлату у плазмі крові відбувається за декілька фаз. Завдяки потужному насичувальному зв'язуванню з АПФ і повільній дисоціації з ензиму раміприлат характеризується пролонгованою термінальною фазою елімінації при дуже низьких концентраціях у плазмі крові.

Після прийому багаторазових доз раміприлу ефективний період напіввиведення раміприлату становить 13-17 годин після прийому дози 5-10 мг і довший після прийому нижчих доз 1,25-2,5 мг. Різниця зумовлена насичувальною здатністю ензиму зв'язуватися з раміприлатом.

Після прийому одноразової пероральної дози раміприл і його метаболіт не виявлялися у грудному молоці. Однак ефект багаторазових доз невідомий.

## *Пацієнти з порушенням функції нирок.*

Ниркова екскреція раміприлату знижена у пацієнтів з порушеною функцією нирок, а нирковий кліренс раміприлату пропорційно пов'язаний з кліренсом креатиніну. Це призводить до підвищення плазматичних концентрацій раміприлату, які знижуються повільніше, ніж в осіб із нормальною функцією нирок.

## *Пацієнти з порушенням функції печінки.*

У пацієнтів з порушенням функції печінки метаболізм раміприлу до раміприлату сповільнений, що зумовлено зниженою активністю печінкових естераз, а рівні раміприлу у плазмі крові у цих пацієнтів підвищені. Однак максимальна концентрація раміприлату у цих пацієнтів не відрізнялися від такої в осіб з нормальною функцією печінки.

## Амлодипін

## *Абсорбція*

Після|потім| прийому внутрішньо амлодипін майже повністю всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 6-12 годин після прийому. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Абсолютна біодоступність становить 64-80 %.

## *Розподіл*

Об'єм|обсяг| розподілу становить 21 л/кг маси тіла. Рівноважна концентрація у плазмі крові (5-15 нг/мл) досягається протягом 7-8 днів застосування препарату. У дослідженнях *in vitro* було виявлено, що 93-98 % циркулюючого в крові амлодипіну| зв'язується з білками плазми крові.

## *Метаболізм і виведення*

Амлодипін активно метаболізується у печінці (майже 90 %) до неактивних похідних піридину.

10 % вихідної сполуки і 60 % неактивних метаболітів виводиться із сечею, 20-25 % – з фекаліями.

Зниження концентрації у плазмі крові має двофазовий характер. Кінцевий період напіввиведення із плазми крові становить близько 35-50 годин з урахуванням прийому препарату 1 раз на добу.

Загальний кліренс становить 7 мл/хв/кг маси тіла (для пацієнтів із масою тіла 60 кг – 25 л/год). У хворих літнього віку – 19 л/год.

## *Застосування особам літнього віку*

Час, необхідний для досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові, однаковий як у пацієнтів літнього віку, так і в пацієнтів молодшого віку. У людей літнього віку спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення площі під кривою «концентрація/час» (AUC) та періоду напіввиведення. Було зареєстровано збільшення AUC та періоду напіввиведення препарату у хворих із застійною серцевою недостатністю.

## *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Амлодипін інтенсивно метаболізується в неактивні метаболіти. 10 % від початкової сполуки виводиться у незміненому вигляді із сечею. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не пов'язані зі ступенем порушення функції нирок. Цих пацієнтів можна лікувати за допомогою звичайної дози амлодипіну. Амлодипін не піддається діалізу.

## *Пацієнти з порушенням функції печінки.*

Період напіввиведення амлодипіну подовжується у пацієнтів з порушеннями функції печінки.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначають одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток.

### ***Протипоказання.***

#### Протипоказання, пов'язані із застосуванням раміприлу:

- ангіоневротичний набряк (спадковий, ідіопатичний або внаслідок попереднього застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II) в анамнезі;
- одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном протипоказано через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку;
- екстракорпоральне лікування, що призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями;
- виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки;
- артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани;
- підвищена чутливість до діючої речовини;
- застосування протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

#### Протипоказання, пов'язані з застосуванням амлодипіну:

- підвищена чутливість до діючої речовини;
- виражена артеріальна гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- звуження вихідного відділу лівого шлуночка (наприклад, виражений|виказаний,висловлений| стеноз устя аорти);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

#### Протипоказання, пов'язані із застосуванням раміприлу/амлодипіну:

- підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридинів, інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент) або до будь-якої допоміжної речовини.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

## Раміприл

### Протипоказані комбінації.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація з певними мембранами з високою гідравлічною проникністю (наприклад, поліакрилонітриловими), а також аферез ліпопротеїнів низької щільності з декстран сульфатом, через підвищений ризик тяжких анафілактоїдних реакцій. Якщо потрібне таке лікування, слід розглянути питання про використання іншого типу діалісної мембрани або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з *сакубітрилом/валсартаном* протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування препаратом слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози раміприлу.

### Застосовувати з обережністю

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з підвищеною частотою виникнення таких небажаних явищ як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (у тому числі розвиток гострої ниркової недостатності) порівняно з застосуванням лише одного засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Інгібітори mTOR або вілдагліптин. Спостерігалось підвищення частоти розвитку ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ та інгібітори mTOR (наприклад, темісіролімус, еверолімус, сиролімус) або вілдагліптин. Обережно слід застосовувати на початку терапії.

Солі калію, гепарин, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що збільшують рівень калію у плазмі крові (включаючи антагоністи ангіотензину II, триметоприм, такролімус, циклоспорин): може виникнути гіперкаліємія, тому необхідний ретельний моніторинг рівня калію у плазмі крові.

Триметоприм та комбінації фіксованих доз із сульфаметоксазолом (ко-тримоксазол):

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ та триметоприм, і комбінації фіксованих доз із сульфаметоксазолом (ко-тримоксазолом), спостерігалась підвищена частота розвитку гіперкаліємії.

Антигіпертензивні препарати (наприклад, діуретики) та інші засоби, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, етанол, баклофен, альфузосин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин): можливе посилення ризику артеріальної гіпотензії.

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

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

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

*Антидіабетичні засоби, включаючи інсулін: можливі гіпоглікемічні реакції. Рекомендується контроль рівня глюкози у крові.*

*Нестероїдні протизапальні засоби та ацетилсаліцилова кислота: можливе зниження антигіпертензивного ефекту раміприлу. Тому сумісне застосування інгібіторів АПФ і нестероїдних протизапальних засобів може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок та збільшення рівня калію в крові.*

*Інгібітори непрілізину (НЕП): Повідомлялося про підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ (таких як раміприл) та інгібіторів НЕП (таких як рацекадотрил).*

### Амлодипін

Амлодипін безпечний при сумісному застосуванні з тiazидними діуретиками,

β-адреноблокаторами, нітратами тривалої дії, нітрогліцерином, що застосовувався сублінгвально, нестероїдними протизапальними препаратами, антибіотиками та пероральними гіпоглікемічними засобами.

*Вплив інших лікарських засобів на амлодипін*

- Інгібітори СYP3A4: при сумісному застосуванні амлодипіну з інгібітором СYP3A4,

еритроміцином, у молодих пацієнтів і дилтіаземом у пацієнтів літнього віку концентрації амлодипіну у плазмі крові збільшувалися приблизно на 22 % і 50 % відповідно. Проте клінічна значущість цих показників не з'ясована. Неможна виключати той факт, що сильні інгібітори СYP3A4 (наприклад кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати плазмові концентрації амлодипіну більше, ніж дилтіазем. Амлодипін слід застосовувати з обережністю разом з інгібіторами СYP3A4. Однак про побічні дії, пов'язані з такою взаємодією, не повідомляли.

-

Індуктори СYP3A4: дані щодо впливу індукторів СYP3A4 на амлодипін відсутні. Одночасне застосування індукторів СYP3A4 (рифампіцину, препаратів звіробоя) може призвести до зниження концентрацій амлодипіну у плазмі крові. Слід з обережністю застосовувати амлодипін разом з індукторами СYP3A4.

Клінічні дослідження взаємодії показали, циметидин, алюміній/магній (антацид) та силденафіл не впливали на фармакокінетику амлодипіну.

### *Такролімус*

При одночасному введенні препарату з амлодипіном існує ризик збільшення концентрації такролімусу в крові.



Для того, щоб уникнути токсичності такролімусу, призначення амлодипіну у пацієнта, якому лікують такролімус, вимагає моніторингу рівнів такролімусу в крові та дозування прийому такролімусу при необхідності.

Інгібітори mTOR (сасавці мішені рапаміцину)

Інгібітори mTOR, такі як сиролімус, темсиролімус та велолімус, є субстратами CYP3A.

Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні інгібіторів mTOR амлодипін може збільшувати експозицію інгібіторів mTOR.

### *Дантролен (інфузії)*

У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

### *Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби*

Амлодипін може посилювати ефект інших антигіпертензивних препаратів.

Клінічні дослідження взаємодії не показали впливу амлодипіну на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, етанолу, варфарину чи циклоспорину. Амлодипін не впливає на лабораторні показники.

### *Циклоспорин*

Жодних досліджень взаємодії з лікарськими засобами не проводилось із циклоспорином і амлодипіном у здорових добровольців або інших популяцій, за винятком пацієнтів після трансплантації нирки, де спостерігалось збільшення змінної залишкової концентрації циклоспорину (у середньому 0-40%). Слід враховувати необхідність моніторингу рівня циклоспорину в пацієнтів з трансплантатом нирки, які отримують амлодипін; при необхідності слід розглянути можливість зменшення дози циклоспорину.

*Симвастатин.* Одночасне багатократне застосування амлодипіну в дозі 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг спричинювало зростання експозиції симвастатину на 77 % у порівнянні із застосуванням симвастатину окремо. У пацієнтів, які приймають амлодипін, доза симвастатину повинна бути обмежена до 20 мг на добу.

### **Особливості застосування.**

#### Раміприл.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).* Існують доказові дані на користь того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (у тому числі розвитку гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади розцінюється як абсолютно необхідна, її слід

застосовувати лише під наглядом спеціаліста та за умови частого контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

*Особливі категорії пацієнтів.*

*Вагітність.* Лікування інгібіторами АПФ у період вагітності протипоказано. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити прийом інгібіторів АПФ і за необхідності розпочати лікування

альтернативними лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Пацієнти з високим ризиком розвитку артеріальної гіпотензії.*

*Пацієнти зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.*

У пацієнтів зі значним підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи існує ризик раптового значного зниження артеріального тиску та погіршення функції нирок внаслідок пригнічення АПФ, особливо якщо інгібітор АПФ чи супутній діуретик призначають вперше або вперше підвищують дозу. Суттєвого підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке потребує медичного нагляду, в тому числі постійного контролю артеріального тиску, можна очікувати, наприклад, у пацієнтів:

- з тяжкою артеріальною гіпертензією;
- з декомпенсованою застійною серцевою недостатністю;
- з гемодинамічно значущою перешкодою для притоку або відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад зі стенозом аортального або мітрального клапана);
- з однібічним стенозом ниркової артерії при наявності другої функціонуючої нирки;
- у яких існує або може розвинутися нестача рідини або електролітів (включаючи тих, які отримують діуретики);
- із цирозом печінки та/або асцитом;
- яким виконують обширні хірургічні втручання або під час анестезії із застосуванням препаратів, що спричиняють артеріальну гіпотензію.

Як правило, рекомендується провести корекцію дегідратації, гіповолемії або нестачі електролітів до початку лікування (однак у пацієнтів із серцевою недостатністю такі корегуючі заходи слід ретельно зважити з точки зору ризику виникнення перевантаження об'ємом).

Транзиторна або персистувальна серцева недостатність після інфаркту міокарда.

*Пацієнти, у яких існує ризик виникнення серцевої або церебральної ішемії у випадку гострої артеріальної гіпотензії.* У початковій фазі лікування потрібен особливий медичний нагляд.

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

Хірургічне втручання. Якщо це можливо, то лікування інгібіторами

ангіотензинперетворювального ферменту, такими як раміприл, слід припинити за 1 день до проведення хірургічного втручання.

Контроль функції нирок. Функцію нирок потрібно оцінювати до і під час проведення лікування та корегувати дозу, особливо у перші тижні лікування. Особливо ретельний контроль потрібен за пацієнтами з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує ризик погіршення ниркової функції, особливо у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або після пересадки нирки.

Ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку розвитку ангіоневротичного набряку прийом препарату Хартил®-АМ слід припинити. Потрібно негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнт повинен знаходитись під медичним наглядом протягом щонайменше 12-24 годин і може бути виписаний після повного зникнення симптомів.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігався ангіоневротичний набряк кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з нудотою/блюванням або без них).

Анафілактичні реакції під час десенсибілізації. При застосуванні інгібіторів АПФ імовірність виникнення і тяжкість анафілактичних і анафілактоїдних реакцій на отруту комах та інші алергени збільшується. Перед проведенням десенсибілізації слід тимчасово припинити прийом раміприлу.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включаючи раміприл, спостерігалось виникнення гіперкаліємії. До групи ризику виникнення гіперкаліємії належать пацієнти із нирковою недостатністю, пацієнти віком від 70 років, пацієнти з неконтрольованим

цукровим діабетом, пацієнти, які приймають солі калію, калійзберігаючі діуретики, а також інші активні речовини, що підвищують вміст калію у плазмі крові, або пацієнти із такими станами як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз. Якщо сумісне застосування вищезазначених препаратів вважається доцільним, то рекомендується регулярно контролювати рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Гіпонатріємія

У деяких пацієнтів, які приймали раміприл, спостерігався синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ) з наступним розвитком гіпонатріємії. Рекомендується регулярно контролювати сироваткові рівні натрію в осіб літнього віку та в інших пацієнтів, які мають ризик розвитку гіпонатріємії.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Випадки нейтропенії/агранулоцитозу, а також тромбоцитопенії та анемії спостерігали рідко. Також повідомляли про пригнічення функції кісткового мозку. З метою виявлення можливої лейкопенії рекомендується контролювати кількість лейкоцитів у крові. Більш частий контроль бажано здійснювати на початку лікування та за пацієнтами з порушеною функцією нирок, супутнім колагенозом (наприклад системним червоним вовчаком або склеродермією) або тими, хто приймає інші лікарські засоби, які можуть спричинити зміни картини крові (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Етнічні відмінності. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів

негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, гіпотензивна дія раміприлу може бути менш вираженою у пацієнтів негроїдної раси порівняно із представниками інших рас. Це може бути зобумовлено тим, що у чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією частіше спостерігається артеріальна гіпертензія з низькою активністю реніну.

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ повідомляли про виникнення кашлю. Характерним є те, що кашель непродуктивний, тривалий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю слід пам'ятати про можливість виникнення кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ.

#### Амлодипін.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну для купірування гіпертонічного кризу не була встановлена.

#### *Пацієнти з серцевою недостатністю.*

Пацієнти з серцевою недостатністю вимагають особливого підходу. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні з участю пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (клас III і IV за класифікацією NYHA) частота випадків набряку легенів була вища в групі, що лікувалася амлодипіном, ніж у групі плацебо, але це не було пов'язано з погіршенням серцевої недостатності.

#### *Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки.*

У хворих з порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну збільшується, однак рекомендації щодо дозування препарату поки що не розроблені. З цієї причини застосовувати амлодипін таким пацієнтам слід з обережністю.

#### *Застосування пацієнтам літнього віку.*

Для пацієнтів літнього віку збільшення дози слід проводити з обережністю.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Цій категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози препарату. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій нирок. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом із грейпфрутом або з грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту препарату.

#### Анафілактичні реакції під час десенсибілізації

У поєднанні з амлодипіном:

#### Інші.

Оболонка капсул препарату по 5 мг/5 мг та капсул по 10 мг/5 мг містить алюра червоний АС FD та С червоний 40 (E 129), а оболонка капсул препарату по 5 мг/10 мг та капсул по 10 мг/10 мг

містить азорубін, кармоїзин (Е 122). Ці барвники можуть спричинити алергічні реакції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Раміприл

Протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність встановлена під час терапії, прийом препарату слід негайно припинити і, якщо необхідно, – змінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не були переконливими; однак не можна виключити незначне підвищення ризику. Якщо продовження терапії інгібітором АПФ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, необхідно перейти на альтернативний антигіпертензивний препарат, який має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність діагностовано, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрах вагітності спричиняє у людини фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітор АПФ застосовують у II триместрі вагітності, рекомендуються ультразвукове дослідження функції нирок і черепа плода. Новонароджених, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно обстежувати на предмет артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Оскільки немає достатньої інформації щодо застосування раміприлу у період годування груддю, його не рекомендують застосовувати і надають перевагу альтернативним засобам лікування, особливо у випадку новонародженого або передчасно народженого малюка.

### Амлодипін

*Вагітність.*

Застосування у період вагітності рекомендується лише тоді, коли немає більш безпечної альтернативи і коли сама хвороба несе більший ризик для матері та плода.

*Годування груддю.*

Амлодипін проникає у жіноче молоко. Частка материнської дози, яку отримує немовля, оцінювали у діапазоні 3-7 %, максимально 15 %. Ефект амлодипіну на немовля невідомий.

Рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення терапії амлодипіном повинно бути прийнято з урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі застосування амлодипіну для матері.

Зважаючи на вищенаведену інформацію, застосовувати препарат Хартил®-АМ у період вагітності або годування груддю протипоказано.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими*

*механізмами.*

Деякі побічні ефекти (наприклад симптоми зниження артеріального тиску, такі як запаморочення) можуть порушити здатність зосередитися та реагувати, тому це може вплинути на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ці побічні реакції спостерігалися на початку лікування або при переході з інших препаратів. Після прийому першої дози або при збільшенні дози не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами протягом кількох годин.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Хартил®-АМ показаний пацієнтам, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремо призначуваними монокомпонентними препаратами в тих же дозах, які рекомендовані для фіксованої комбінації.

Рекомендована початкова добова доза - 1 капсула дозування 2,5 мг/2,5 мг.

Хартил®-АМ слід приймати щодня 1 раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі.

Не слід розжовувати або подрібнювати капсулу.

Фіксована комбінація не підходить для початкової терапії.

У разі необхідності дозу Хартилу®-АМ можна змінити або індивідуально титрувати компоненти вільної комбінації.

Добову дозу можна підвищити до максимальної - 10 мг/10 мг (1 капсула Хартил®-АМ 10 мг/10 мг 1 раз на добу).

### ***Дорослі***

Пацієнтам, які лікуються діуретиками, слід дотримуватись обережності, оскільки у цих пацієнтів може відбуватися надмірне виведення рідини і/або хлориду натрію з організму. Функція нирок і рівень калію в сироватці крові повинні бути під контролем.

### ***Особливі групи пацієнтів.***

#### ***Пацієнти з порушенням функції печінки***

Пацієнтам з порушенням функції печінки лікування раміприлом слід розпочинати лише під пильним наглядом лікаря.

Максимальна добова доза повинна становити 2,5 мг раміприлу.

Дози препарату для застосування пацієнтам з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості не встановлені, тому підбір дози слід проводити з обережністю та починати застосування із найнижчої дози.

#### ***Пацієнти з порушенням функції нирок***

Оптимальна початкова і підтримувальна доза для хворих із нирковою недостатністю повинна бути скоригована індивідуально шляхом окремого титрування дози раміприлу та амлодипіну.

Добову дозу раміприлу для пацієнтів з нирковою недостатністю слід розраховувати на основі показників кліренсу креатиніну:

- якщо кліренс креатиніну становить  $\geq 60$  мл/хв, немає необхідності коригувати початкову дозу; максимальна добова доза становить 10 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 30-60 мл/хв, необхідності у корекції початкової дози (2,5 мг на добу) немає, а максимальна добова доза становить 5 мг;
- якщо кліренс креатиніну становить 10-30 мл/хв, початкова добова доза становить 1,25 мг на добу, а максимальна добова доза - 5 мг;
- для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перебувають на гемодіалізі: при гемодіалізі раміприл виводиться незначною мірою; початкова доза становить 1,25 мг, а максимальна добова доза - 5 мг; препарат слід приймати декілька годин після проведення сеансу гемодіалізу.

Пацієнтам з нирковою недостатністю корекція дози амлодипіну не потрібна.

Амлодипін не піддається діалізу. Амлодипін слід з особливою обережністю призначати пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Під час лікування Хартилом®-АМ слід контролювати функцію нирок та рівень калію в сироватці крові. У разі погіршення функції нирок застосування Хартилу®-АМ слід припинити, а дози його компонентів необхідно адекватно відкоригувати.

*Пацієнти літнього віку.*

Початкові дози раміприлу повинні бути якомога нижчими; подальше титрування дози повинно здійснюватися більш поступово через імовірність розвитку побічних реакцій. Застосування Хартилу®-АМ не рекомендується пацієнтам віком від 75 років або дуже ослабленим пацієнтам.

Пацієнтам літнього віку можна призначати звичайні дози амлодипіну, однак при підвищенні дози слід дотримуватись обережності.

*Діти.*

Хартил®-АМ не рекомендується застосовувати дітям через відсутність даних про безпеку та ефективність його застосування цієї вікової категорії пацієнтів.

***Передозування.***

*Раміприл*

Симптоми, спричинені передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати надмірну периферичну вазодилатацію (з вираженою артеріальною гіпотензією, шоком), брадикардію, електролітний

дисбаланс, ниркову недостатність. Стан пацієнта слід ретельно контролювати. Призначається симптоматичне та підтримувальне лікування. Запропоновані заходи включають первинну детоксикацію (промивання шлунка, призначення сорбентів) та засоби для відновлення гемодинамічної стабільності, включаючи призначення агоністів альфа-1-адренергічних рецепторів або ангіотензину II (ангіотензінаміду).

Раміприлат, активний метаболіт раміприлу, погано виводиться із загального кровообігу шляхом гемодіалізу.

### Амлодипін

Дані про випадки навмисного передозування у людей обмежені.

*Симптоми.* На основі наявних даних припускають, що сильне передозування може призвести до надмірної периферичної вазодилатації і, можливо, до рефлекторної тахікардії, вираженої і тривалої системної артеріальної гіпотензії, включаючи кардіогенний шок з летальним наслідком, не зареєстровано.

*Лікування.* Клінічно значуща артеріальна гіпотензія внаслідок передозування амлодипіну вимагає активних заходів лікування, включаючи частий контроль показників серцевої та дихальної функції, підняте положення кінцівок і контроль за об'ємом крові, що циркулює, та діурезом. Для відновлення тону судин та рівня артеріального тиску може виявитися корисним застосування судинно-звужувального препарату, якщо немає протипоказань для його призначення. З метою усунення наслідків блокади кальцієвих каналів може виявитися ефективним внутрішньовенне введення глюконату кальцію.

У деяких випадках може виявитися ефективним промивання шлунка. У здорових добровольців застосування активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижувало швидкість абсорбції амлодипіну.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками крові, ефективність діалізу мало ймовірна.

### **Побічні реакції.**

Побічні реакції, які спостерігалися під час застосування активних компонентів окремо, зазначені відповідно до частоти виникнення: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко поширені (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

#### Раміприл:

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* непоширені - еозинофілія; рідко поширені - зменшення кількості лейкоцитів (включаючи нейтропенію та агранулоцитоз), зменшення кількості еритроцитів, зниження рівня гемоглобіну, зменшення кількості тромбоцитів; невідомо - недостатність кісткового мозку, панцитопенія, гемолітична анемія.

*З боку імунної системи:* непоширені - алергічні реакції; невідомо - анафілактичні та анафілактоїдні реакції, підвищення рівня антинуклеарних антитіл.

*Метаболічні порушення:* поширені - підвищення рівня калію в крові; непоширені - анорексія,



зниження апетиту; невідомо – зниження рівня натрію в крові.

*Психічні порушення:* непоширені – депресивний настрій, тривожність, нервозність, неспокій, порушення сну, включаючи сонливість; рідко поширені – сплутаність свідомості; невідомо – порушення уваги.

*З боку нервової системи:* поширені – головний біль, запаморочення; непоширені – вертиго, парестезії, агевзія, дисгевзія; рідко поширені – тремор, порушення рівноваги; невідомо – церебральна ішемія, у тому числі ішемічний інсульт і минуше порушення мозкового кровообігу, порушення психомоторних функцій, відчуття печіння, паросмія.

*З боку органів зору:* непоширені – порушення зору, включаючи нечіткість зору; рідко поширені – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху і рівноваги:* рідко поширені – порушення слуху, дзвін у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* поширені – артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе; непоширені – ішемія міокарда, включаючи стенокардію або інфаркт міокарда, тахікардію, аритмію, відчуття серцебиття, периферичні набряки, припливи; рідко поширені – стеноз судин, гіпоперфузія, васкуліт; невідомо – синдром Рейно.

*З боку дихальної системи:* поширені – непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка; непоширені – бронхоспазм, у тому числі загострення астми, закладеність носа.

*З боку травного тракту:* поширені – запалення у травному тракті, розлади травлення, шлунково-кишковий дискомфорт, диспепсія, діарея, нудота, блювання; непоширені – панкреатит (поодинокі

випадки з летальним наслідком при застосуванні інгібіторів АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк тонкого кишечника, біль у верхній ділянці живота, включаючи гастрит, запор, сухість у роті; рідко поширені – глосит; невідомо – афтозний стоматит.

*З боку гепатобіліарної системи:* непоширені – підвищення рівня печінкових ферментів і/або кон'югованого білірубіну; рідко поширені – холестатична жовтяниця, гепатоцелюлярні ушкодження; невідомо – гостра печінкова недостатність, холестатичний або цитолітичний гепатит (у поодиноких випадках – з летальним наслідком).

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* поширені – висипання, зокрема макулопопульозні;

непоширені – ангіоневротичний набряк; у виняткових випадках обструкція дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку може мати летальний наслідок; свербіж, підвищена пітливість; рідко поширені – ексfolіативний дерматит, кропив'янка, оніхоліз;

дуже рідко поширені – реакція фоточутливості; невідомо – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, псоріатичний дерматит, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзантема або енантема, алопеція.

*З боку кістково-м'язової системи:* поширені – м'язові спазми, міалгія; непоширені – артралгія.

*З боку сечовидільної системи:* непоширені - порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, посилення діурезу, загострення уже існуючої протеїнурії, підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові.

*З боку репродуктивної системи:* непоширені - транзиторна еректильна імпотенція, зниження лібідо; невідомо - гінекомастія.

*Загальні розлади та порушення у місці введення:* поширені - біль у грудній клітці, слабкість; непоширені - пірексія; рідко поширені - астенія.

*Ендокринні розлади:* синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).

### Амлодипін

При застосуванні амлодипіну найчастіше повідомляли про такі побічні реакції як: сонливість, запаморочення, головний біль, пальпітація, припливи, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, набряки та втомлюваність.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже рідко поширені - лейкопенія, тромбоцитопенія.

*Метаболічні порушення:* непоширені - гіперглікемія.

*Психічні порушення:* непоширені - зміна настрою (включаючи тривожність), безсоння, депресія; рідко поширені - сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* поширені - головний біль, запаморочення, сонливість (особливо на початку лікування); непоширені - тремор, розлади смаку, синкопе, гіпестезія, парестезії; дуже рідко поширені - артеріальна гіпертензія, периферична нейропатія; частота невідома - екстрапірамідальний розлад.

*З боку органів зору:* непоширені - порушення зору (включаючи диплопію).

*З боку органів слуху:* непоширені - дзвін у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* поширені - прискорене серцебиття, припливи;

непоширені - артеріальна гіпотензія; дуже рідко поширені - інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, вентрикулярну тахікардію і фібриляцію передсердь), васкуліт.

*З боку дихальної системи:* непоширені - задишка, риніт; дуже рідко поширені - кашель.

*З боку травного тракту:* часто - біль у животі, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи запор і діарею), нудота; нечасто - блювання, сухість у роті; дуже рідко - панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен, гіпертрофічний гінгівіт.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже рідко поширені - жовтяниця\*, гепатит\*(у більшості випадків з холестаазом).

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* непоширені - алопеція, пурпура, зміна кольору шкіри, посилене потовиділення, свербіж, висип, екзантема; дуже рідко поширені - ангіоневротичний набряк, набряк Квінке, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, світлочутливість; невідомо - токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової системи:* поширені – набряк гомілковостопного суглоба;

непоширені – артралгія, міалгія, м'язові спазми, біль у спині.

*З боку сечовидільної системи:* непоширені – порушення сечовипускання, ніктурія, збільшення частоти сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи:* непоширені – імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення та стани у місці введення:* часто – набряк, стомленість; нечасто – біль за грудиною, астенія, біль нездужання.

*Лабораторні показники:* непоширені – збільшення або зменшення маси тіла;

дуже рідко поширені – підвищення рівня печінкових ферментів\*.

\*у більшості випадків з холестаазом.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати моніторинг співвідношення користь/ризик для застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 2,5 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 7 капсул у блістері; по 4 блістери або по 8 блістерів у картонній пачці;

або по 10 капсул у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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

9900, Угорщина, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65.