

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ХАРТИЛ®-Н (НАПІЛ®-Н)

Склад:

Інгредієнти: рампірил, гідрохлоротіазид.

1 таблетка містить 2,5 мг рампірилу і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 5 мг рампірилу і 25 мг гідрохлоротіазиду;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг/12,5 мг;

білі овальні таблетки з рискою з обох боків, з одного боку таблетки - гравірування чисел «2,5» і «12,5» з обох боків від риски;

таблетки по 5 мг/25 мг;

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

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ С09В А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінація рампірилу/гідрохлоротіазид має антигіпертензивний та діуретичний ефекти. Антигіпертензивні ефекти обох речовин доповнюють один одного, а гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду зменшує рампірил.

Рампірил

Рампірилат, активний метаболіт рампірилу, притягує фермент дигідропіридил-карбоксипептидазу І (синоніми: ангіотензинперетворювальний фермент, кініназа II), який каталізує перетворення ангіотензину І тканинами в активний вазоконстриктор ангіотензин II, а також розпад активного вазодилатора брадикініну. Зменшення кількості ангіотензину II і притягнення розпаду брадикініну спричиняє розширення судин.

Оскільки ангіотензин II також стимулює викид альдостерону, рампірилат призводить до зменшення викиду альдостерону. Підвищення активності брадикініну сприяє кардіопротекторним ефектам рампірилу і захищає ендотелій.

Застосування рампірилу спричиняє виражене зниження периферичного артеріального опору. Зазвичай не спостерігається істотних змін швидкості ниркового плазматому і клубочкової фільтрації.

Рампірил знижує артеріальний тиск без компенсаторного частішого пульсу. Антигіпертензивний ефект досягається через 1-2 години після прийому однієї дози. Ступінь вираженості ефекту досягає максимуму через 3-6 годин після прийому.

Як правило, антигіпертензивний ефект після разового застосування триває не менше

24 годин. При тривалому лікуванні рампірилом максимальний антигіпертензивний ефект зазвичай досягається через 2-4 тижні, і його вдається підтримувати протягом 2 років. Різке підвищення прийому рампірилу не спричиняє швидко і надмірне підвищення артеріального тиску.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид - тiazидний діуретик. Він притягує реабсорбцію натрію і хлору у дистальних каналах. Посилена ниркова екскреція цих іонів супроводжується підвищенням сечоутворенням (через осмотичне зв'язування води). Екскреція калію і магнію збільшується, а сечової кислоти - зменшується. Високі дози спричиняють посилення екскреції бікарбонату, а тривалий прийом зменшує також екскрецію кальцію.

Можливі механізми антигіпертензивної дії включають: зміну в'язкого балансу, зменшення об'єму позаклітинної рідини і плазми, зміну опору ниркових судин або зниження реакцій на норадреналін та ангіотензин II.

Екскреція електролітів і води розпочинається приблизно через 2 години після прийому, максимальний ефект досягається через 3-6 годин і триває протягом 6-12 годин. Антигіпертензивний ефект досягається через 3-4 дні лікування і триває протягом 1 тижня після завершення застосування препарату.

При тривалому лікуванні зниження артеріального тиску досягається при застосуванні менших доз, ніж необхідно для діуретичного ефекту. Зниження артеріального тиску супроводжується незначним підвищенням швидкості клубочкової фільтрації, судинного опору ниркового русла та активності реніну у плазмі крові.

Діуретики-тіазиди можуть порушувати продукування грудного молока.

Фармакокінетика

Рампірил швидко абсорбується з травного тракту (не менше 56 % введеної дози) і максимальна його концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Рампірил майже повністю метаболізується (в основному у печінці) з утворенням активних та неактивних продуктів. Його активний метаболіт, рампірилат, приблизно в 6 разів активніший за рампірил. Максимальна концентрація його у плазмі крові досягається через 2-4 години. Серед відомих неактивних метаболітів - дикетопіперазиновий ефір, дикетопіперазинова кислота, а також глюкурониди рампірилу та рампірилату.

Зв'язування рампірилу та рампірилату з білками крові становить приблизно 73 % та 56 % відповідно. В умовах застосування значаєних доз (1 раз на добу) рівноважна концентрація препарату у плазмі крові досягається на 4-8 день застосування препарату. Після застосування 60 % дози виводиться із сечею (в основному в формі метаболітів), а близько 40 % - з калом. Приблизно 2 % введеної дози виділяється із сечею у незміненому вигляді.

Після перорального застосування 70 % гідрохлоротіазиду всмоктується у дванадцятипалій кишці та верхній порожній кишці. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,5-4 години. Він зв'язується з білками плазми приблизно на 40 %.

95 % гідрохлоротіазиду виводиться нирками. Виведення є результатом канальцевої екскреції. Період напіввиведення - від 5 до 15 годин. Зазвичай терапевтичний ефект гідрохлоротіазиду досягається через 2 години після прийому, а максимальний - через

2-4 години.

Для цієї комбінації зазвичай триває до 24 годин. Оптимальне зниження артеріального тиску спостерігається через 3-4 тижні лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

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

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

Дорослі. Дозу слід корегувати індивідуально, залежно від особливостей пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та рівня артеріального тиску. Застосування фіксованої комбінації рампіприлу та гідрохлоротіазиду, як правило, рекомендується лише після титрування доз кожного з її окремих компонентів.

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

Особливі групи пацієнтів.

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

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

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

Пацієнти літнього віку. Початкова доза повинна бути нижчою, особливо у дуже старих та хворих пацієнтів, а подальше титрування доз слід здійснювати більш поступово, з огляду на висхідність виникнення побічних реакцій.

Діти.

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

Передозування.

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

Передозування гідрохлоротіазиду може призвести до гострої затримки сечі у пацієнтів, схильних до цього (наприклад з гіперпієзією передміхурової залози), тахікардія, слабкість, запаморочення, спазми м'язів, поліурії, олігурії, анурії, гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозу, підвищення рівня азоту сечовина в крові (в основному ниркова недостатність).

Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Лікування симптоматичне та підтримуюче. До лікувальних заходів належать первинна детоксикація (промивання шлунка, введення активованого вугілля), а також заходи, спрямовані на відновлення стабільної гемодинаміки, в тому числі відновлення об'єму втраченої рідини та солей, введення агоністів альфа-1 адренорецепторів або антагонізму II (ангіотензинів). Рампіприлат, активний метаболіт рампіприлу, повільно виводиться шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

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

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

З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування: неконтрольований цукровий діабет, зниження толерантності до глюкози, підвищення рівня глюкози, сечової кислоти у крові, подагра, підвищення рівня холестерину та/або тригліцеридів у крові за рахунок гідрохлоротіазиду; анорексія, зниження апетиту, зниження рівня калію в крові, підвищене відчуття спраги за рахунок гідрохлоротіазиду; підвищення рівня калію в крові за рахунок рампіприлу; глюкозурія, метаболічний алкалоз; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

гіпоміємія, гіперкальціємія, зневодження за рахунок гідрохлоротіазиду.

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

З боку нервової системи та органів чуття: запаморочення, втомированість, головний біль, слабкість, сонливість, кон'юнктивіт, біль у очі, запаморочення, порушення нюху, порушення смаку (дисгевзія), втрата смаку (агевзія), відчуття жару, порушення рівноваги, парестезія; мінуща короткозорість, нечіткість зору, шум у вухах, шум в грудях, порушення слуху.

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

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

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

З боку травного тракту: запалення яєщич у шлунково-кишковому тракті, розлади травлення, нережими відчуття у животі, диспепсія, гастрит, нудота, запор.

Гінгівіт внаслідок дії гідрохлоротіазиду; білківня, атрофічний стоматит, глосит, діарея, біль у верхній частині живота, сухість у роті, відчуття спраги; панкреатит (у поодиноких випадках повідомлялося про летальні наслідки при застосуванні інгібітора АПФ), підвищення рівня ферментів підшлункової залози, ангіоневротичний набряк товстого кишечника, кілаподібні набрячки внаслідок дії гідрохлоротіазиду. Простушати

З боку гепатобіліарної системи: холестатичний або цитолітичний гепатит (у дуже виняткових випадках - з летальним наслідком), підвищення рівня печінкових ферментів та/або кон'югатів білірубіну,

калькуляльний холецистит внаслідок дії гідрохлоротіазиду; гостра печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, пошкодження печінкових клітин.

З боку шкіри та підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк; у дуже виняткових випадках - порушення прохідності дихальних шляхів внаслідок ангіоневротичного набряку, яке може мати летальний наслідок; псоріатичний дерматит; гіпергідроз; висипання; зокрема макулопапулозна; свербіж; алергія; токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пемфігус, загострення перебігу псоріазу, екзофоліативний дерматит, фоточутливість, оніхолізіс, пемфігоїдна або ліхеноїдна екзема або енантема, кропія яєчка, системний червоний вовчак внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку опорно-руховою апарату та сполучної тканини: міалгія; артралгія, м'язові спазми,

м'язова слабкість, м'язово-скелетна сухість, тетанічні судороги внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку нирок (сечовидільної системи): порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність; збільшення сечовиведення; підвищення рівня сечовини у крові та креатиніну; погіршення перебігу фонової протеїнурії, інтерстиціальний нефрит внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

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

Порушення загального стану: підвищена втомиваність, астенія; біль у грудях, пріексія; виснаження. Словари

1. сунавтальное

1. пошкодження
2. ушкодження
3. шок
4. аварія
5. нівчення
6. врата
7. дефект

2. титов

1. пошкоджувати
2. шкодити
3. ушкоджувати
4. завдавати збитків
5. забити
6. підбити
7. травити
8. збивати

Термін придатності.

3 роки.

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

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 14 таблеток у блистері; по 2 блистери у картонній паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. ZAT Фармацевтичний завод ЕТЮ/EGIS Pharmaceuticals PLC.

2. Альфамед Фармбл Арнайайгетель ГмбХ/Alphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. 1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелдї, 118-120, Угорщина/1165, Budapest, Bokenyfoldi ut. 118-120, Hungary.

2. 37081 Готтінген, Хілдебрандштр. 10-12, Німеччина/37081 Göttingen, Hildebrandstr.10-12, Germany.