

**ИАЛ**  
**ОДОБРЕНО!**  
ДАТА .....14.05.08г.....

DKH/1068-73+1176/001-002  
SPC Clean

Final

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамимед НСТ 2.5 mg/12.5 mg таблетки

Рамимед НСТ 5 mg/25 mg таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ramimed НСТ 2.5 mg/12.5 mg: Всяка таблетка съдържа 2.5 mg рамиприл (*ramipril*) и 12.5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Ramimed НСТ 5 mg/25 mg: Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества:

Ramimed НСТ 2.5 mg/12.5 mg: лактоза монохидрат 64.5 mg.

Ramimed НСТ 5 mg/25 mg: лактоза монохидрат 129 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Ramimed НСТ 2.5 mg/12.5 mg таблетки: бели до белезникаво бели, с форма на капсули, необвити плоски таблетки, 4 x 8 mm, с делителна черта едностранно. От другата страна са щамповани с "12.5".

Таблетката не може да се разделя.

Ramimed НСТ 5 mg/25 mg таблетки: бели до белезникаво бели, с форма на капсули, необвити плоски таблетки, 5 x 10 mm, едностранно с делителна черта и заострени в двата края. От другата страна са щамповани с "25".

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония. Фиксираната дозова комбинация с рамиприл и хидрохлоротиазид е показана при пациенти, чието артериално налягане не се контролира достатъчно с рамиприл самостоятелно или с хидрохлоротиазид самостоятелно.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.  
Общо: трябва да бъде коригиран дефицита на електролитите и/или течности.



*Final*

*Възрастни:*

Препоръчва се приложение на фиксираната комбинация Ramimed НСТ само след индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти.

Дозата може да се повишава на интервали от поне 3 седмици. Обичайната начална доза е 2.5 mg рамиприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид, веднъж дневно. Обичайната поддържаща доза е или 2.5 mg рамиприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид, или 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид. Препоръчителната максимална доза е 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

*Пациенти в старческа възраст и пациенти с увредена бъбречна функция:*

Препоръчително е да се изследва бъбречната функция в началото на лечението. При тези пациенти периодично трябва да се проследяват калий и креатинин, напр. на всеки 2 месеца, когато лечението стане устойчиво (виж точка 4.4.).

При пациенти в старческа възраст и при пациенти с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min, преди преминаване на Ramimed НСТ, с особено внимание трябва да титрират отделните компоненти, рамиприл и хидрохлоротиазид.

В случай че, пациентът е имал полза от предходно лечение с диуретик, след началната доза с продукта може да се прояви симптоматична хипотония, особено при пациенти със загуба на соли (хипонатриемия) и/или хиповолемия, причинени от предхождащото диуретично лечение. Диуретикът трябва да се спре 2 до 3 дни, преди започване на лечението с Ramimed НСТ; при пациенти за които е невъзможно спиране на диуретика, лечението трябва да започне с рамиприл в доза 2.5 mg.

Трябва да се поддържа възможно най-ниската доза Ramimed НСТ. Максималната дневна доза е 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Ramimed НСТ е противопоказан при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> телесна повърхност) (виж също точка 4.3).

*Увредена чернодробна функция:*

При пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция, преди преминаване на Ramimed НСТ, дозата на рамиприл трябва да се титрира.

Ramimed НСТ не трябва да се прилага на пациенти с тежко увредена чернодробна функция и/или холестаза (виж точка 4.3).

*Деца и юноши (< 18 годишна възраст)*

Не се препоръчва употребата на Ramimed НСТ при деца и юноши под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (виж точка 5.1).

*Начин на приложение:*

Ramimed НСТ трябва да се приема еднократно сутрин, с достатъчно количество течности. Таблетките могат да се вземат с или без храна.

Пациентите с голям риск за тежка остра хипотония трябва да са под медицинско наблюдение, за предпочитане в болница достатъчно дълго, докато след приложение на първата доза се изчака неговото максимално действие, а и когато се увеличава дозата на ACE инхибитора и/или диуретика. Това се отнася също за пациенти със стенокардия или мозъчно-съдова болест, при която тежката хипотония може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.



Final

При пациенти с малигнена хипертония или тежка сърдечна недостатъчност, започване на лечение или коригиране на доза трябва да се извършва във болница.

#### 4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към рамиприл, други АСЕ-инхибитори, тиазиди или други сулфонамидни производни, или към някое от помощните вещества;
- анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитор;
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток;
- Тежко увредена бъбречна функция (краетининов клирънс  $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  телесна повърхност) или анурия;
- Тежко увредена чернодробна функция и/или холестаза;
- По време на втори или трети триместър на бременност, както и при кърмене (виж точка 4.6).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Рамиприл

##### *Симптоматична хипотония*

При пациенти с неусложнена хипертония рядко настъпва симптоматична хипотония. При пациенти с хипертония, получаващи рамиприл е по-вероятно да настъпи хипотония, ако пациентът е с дефицит на течности (напр. поради лечение с диуретици, ограничение на солта в диетата, диализа, диария или повръщане), или страда от тежка ренин-зависима хипертония (виж точка 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без съпътстваща бъбречна недостатъчност. Това е по-вероятно да се случи при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, като отражение на употребата на високи дози бримкови диуретици, или такива, които страдат от хипонатриемия или увредена бъбречна функция. Тъй като рамиприл/хидрохлоротиазид съдържа хидрохлоротиазид, преди започване на лечението трябва, ако е възможно, да се спре друга диуретична терапия.

При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония трябва внимателно да се проследява започването на лечението и промяната на дозата. Същото съображение се отнася за пациенти с исхемична болест на сърцето или с мозъчно-съдова болест, при които голямо спадане на артериалното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако настъпи хипотония, пациентът се поставя по гръб и, ако е необходимо, получава интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходен отговор с хипотония не е противопоказание за следващи дози, които обикновено могат да се приложат без усложнения, веднага след като артериалното налягане се повиши след заместване на обема.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско артериално налягане, вследствие рамиприл може да настъпи допълнително понижение на систоличното артериално налягане. Този ефект е очакван и обикновено не изисква



*Final*

преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо намаляване на дозата или спиране на рамиприла.

*Стеноза на аортна и митрална клапа / хипертрофична кардиомиопатия*

Подобно на останалите ACE инхибитори, рамиприл трябва да се дава с внимание на пациенти със стеноза на митрална клапа и обструкция на кръвния поток от лява камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

В случай на хемодинамична значимост, фиксираната комбинация с рамиприл и хидрохлоротиазид не трябва да се прилага.

*Първичен алдостеронизъм (синдром на Conn)*

Приложението на фиксираната комбинация с рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказано, тъй като пациентите с първичен алдостеронизъм няма да отговорят на антихипертензивните продукти чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин.

*Бъбречна недостатъчност/стеноза на бъбречната артерия*

Виж точка 4.2.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, хипотонията последваща началото на лечение с ACE инхибитори може да доведе до по-нататъшна редуция на бъбречната функция. В такава ситуация е съобщавана остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

Фиксираната комбинация на рамиприл и хидрохлоротиазид е противопоказана при стеноза на бъбречната артерия. Ако се подозира стеноза на бъбречна артерия, преди започване на лечение, трябва да се направи ренография.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречна артерия или със стеноза на артерия на единствен бъбрек, които са лекувани с ACE инхибитори, настъпва повишение на кръвната урея и на серумния креатинин, обикновено обратими, след спиране на лечението.

Рискът е най-голям при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако пациентът едновременно страда от реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск за тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти, лечение трябва да се започне при строго медицинско наблюдение, с ниски дози и внимателно титриране на дозите. Тъй като за горното допринасящ фактор може да бъде лечение с диуретици, по време на първите седмици от лечението с рамиприл, тези лекарствени продукти трябва да бъдат спрени, а бъбречната функция трябва да се проследява.

При някои пациенти с хипертония и без изявено, предхождащо реноваскуларно заболяване е наблюдавано повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначително и преходно, и особено когато рамиприл се прилага едновременно с диуретик.

Това е по-вероятно да настъпи при пациенти с предшестваща бъбречна недостатъчност. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или рамиприла.

*Пациенти с бъбречна трансплантация*

Тъй като няма опит с употреба на рамиприл при пациенти със неотдавнашна бъбречна трансплантация, при тази група пациенти не се препоръчва приложение на рамиприл.

*Свърхчувствителност/ангиоедем*



*Final*

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса рядко се съобщава при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително рамиприл. Това може да настъпи по всяко време на терапията. В подобни случаи, рамиприл трябва бързо да се спре и да се започнат подходящо лечение и проследяване, за да се обезпечи цялостно разнасяне на всички симптоми, преди изписване на пациентите. Дори в онези случаи, при които само езикът е задебелен, без респираторен дистрес, може да се наложи продължително проследяване на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да е недостатъчно.

Поради ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или оток на езика, много рядко, са съобщавани летални случаи. Оток, засягащ езика, глотиса или ларинкса е вероятно да доведе до обструкция на дихателните пътища, особено при пациенти с анамнеза за операция на дихателните пътища. В подобни случаи трябва бързо да се започне спешно лечение. Това може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на проходими дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под внимателно медицинско наблюдение докато не настъпи цялостно и постоянно разнасяне на симптомите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с АСЕ инхибитор, могат да са с повишен риск от ангиоедем, докато получават АСЕ инхибитор (виж точка 4.3).

*Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа*

При пациенти диализирани с мембрани с висок поток (напр. AN 69) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор са съобщени анафилактични реакции. При тези пациенти трябва да се използва различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивни продукти.

*Анафилактични реакции при LDL афереза*

Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на LDL-афереза с (LDL = low-density lipoprotein / липопротеин с ниска плътност) с декстран сулфат, в редки случаи, претърпяват животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се предотвратяват чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитора преди всяка афереза.

*Десенсибилизиране*

Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на лечение за десенсибилизиране (напр. отрова от ципокрили) имат продължителни анафилактични реакции. При същите пациенти, тези реакции са избягвани, когато АСЕ инхибиторите бъдат временно спрени, но те се появяват отново при ново приложение на лекарствения продукт по невнимание.

*Чернодробна недостатъчност*

В редки случаи, АСЕ инхибитори са свързани с синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или значимо покачване на чернодробните ензими, рамиприл трябва да се спре и да се започне съответно медицинско проследяване.

*Неутропения/агранулоцитоза*

При пациенти получаващи АСЕ инхибитори са съобщавани неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко настъпва неутропения. При спиране на АСЕ инхибитора неутропенията и агранулоцитозата са обратими. Рамиприл трябва да се използва



### *Final*

изключително внимателно при пациенти с колагенози, на имunosупресивно лечение, на лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбиниране от тези усложняващи фактори, особено ако е налично предшестващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в малко случаи не отговарят на интензивно антибиотично лечение. Ако при такива пациенти се използва рамиприл, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки белег на инфекция.

### *Раса*

АСЕ инхибиторите могат да причинят в по-голяма степен ангиоедем при чернокожи пациенти, в сравнение с не-чернокожи пациенти. Подобно на останалите АСЕ инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен за понижаване на артериалното налягане при чернокожи пациенти, в сравнение с не-чернокожи пациенти, вероятно поради по-голямото преобладаване на състояния с нисък ренин в популацията чернокожи с хипертония.

### *Кашлица*

При употреба на АСЕ инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и изчезва след спиране на лечението. Кашлицата, индуцирана от АСЕ инхибитор, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлица.

### *Тежка сърдечна недостатъчност*

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас IV), трябва да се започне лечение при внимателно медицинско проследяване, а началната доза трябва да е ниска.

### *Операция/анестезия*

Рамиприл може да предизвика хипотония или хипотоничен шок при пациенти, подложени на големи оперативни интервенции или които са под анестезия, в резултат на потенциране на анестетиците, които самите водят до хипотония. Подходящо лечение в тези случаи е обемозаместителното. Тиазидите могат да намалят артериалния отговор към норадреналин. При спешни операции, дозата на премедикацията и анестетика трябва да се намалят. Тиазидите могат да засилят отговора към тубокурарин. Лечението с фиксираната комбинация от рамиприл и хидрохлоротиазид трябва, ако е възможно, да бъде спряно преди операцията, в противен случай трябва да се отдели специално внимание, за да се третира обструкцията на кръвния поток от лява камера.

### *Хиперкалиемия*

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл, се наблюдава покачване на серумния калий. Пациентите с риск за развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, или онези, използващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на солта, или тези пациенти, приемащи други лекарства, свързвани с повишаване на серумния калий (напр. хапарин). Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се счита за подходяща, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (виж 4.5).

### *Пациенти с диабет*

При пациентите с диабет на лечение с орални противодиабетни средства или с инсулин трябва да се провежда строг гликемичен контрол по време на първия месец лечение с АСЕ инхибитора (виж 4.5).



*Final*

### *Литий*

Комбинирането на литий и рамиприл не се препоръчва по принцип (виж 4.5).

### *Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици и съдържащи калий заместители на солта*

Въпреки че при клинични проучвания с ACE инхибитори, нивата на калий обикновено се запазват в нормални граници, някои пациенти все пак проявяват хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет, и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или съдържащи калий заместители на солта. Калиевите добавки, калий-съхраняващите диуретици или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значително повишаване на серумния калий, особено при пациенти с редуцирана бъбречна функция.

Рамиприл, приложен едновременно с калий-съхраняващи диуретици, може да сложи край на хипокалиемията, индуцирана от диуретици.

### *Протеинурия*

Може да настъпи главно при пациенти със съпътстващо увреждане на бъбречната функция или на относително високи дози ACE инхибитори.

### *Хидрохлоротиазид*

#### *Увредена бъбречна функция*

При пациенти с намалена бъбречна функция, тиазидите могат да преципитират азотемия. При пациенти с увредена бъбречна функция могат да настъпят ефекти от натрупване на лекарствения продукт. Ако се развива прогресираща бъбречна недостатъчност, характеризираща се с повишение на небелтъчен азот, е необходима внимателна преоценка на лечението и трябва да се има предвид спиране на диуретичното лечение (виж точка 4.3).

#### *Увредена чернодробна функция*

Тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращи нарушения на чернодробната функция, тъй като малки колебания във водно-електролитния баланс могат да предизвикат чернодробна кома (виж точка 4.3).

#### *Метаболитни и ендокринни ефекти*

Лечението с тиазиди може да намали глюкозния толеранс. При диабет може да са необходими промени в дозата на инсулина или на пероралните хипогликемизиращи лекарства. По време на лечение с тиазиди може да стане манифестен латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишение на нивата на холестерол и триглицериди. При някои пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, може да настъпи хиперурикемия, или да се прояви манифестна подагра.

### *Подагра*



*Final*

При определени пациенти лечението с тиазиди може да доведе до хиперурикемия и/или подагра. Обаче е възможно рамиприл да повиши отделянето на пикочна киселина и по този начин да намали хиперурикемичния ефект на хидрохлортиазид.

*Нарушения в електролитния баланс*

Както при всеки пациент, лекуван с диуретици, трябва на подходящи интервали да се прави периодично изследване на серумните електролити.

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, могат да доведат до нарушения във водно-електролитния баланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни сигнали за нарушения във водно-електролитния баланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, миалгия или мускулни крампи, мускулна умора, хипотония, олигоурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане.

Въпреки че, по време на лечение с тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременната употреба на рамиприл може да понижи индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти подложени на форсирана диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти лекувани едновременно с кортикостероиди или АСТН (виж 4.5).

При пациенти с отоци може да се прояви хипонатриемия при топло време. Дефицитът на хлориди е като цяло лек и не се нуждае от лечение. Серумният калий трябва да се изследва преди започване на лечението, след едноседмично лечение, а впоследствие да се изследва на редовни интервали.

Едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумния калий (напр. хепарин натрий) може да доведе до повишение на нивата на серумен калий.

При пациенти с идиопатично удължаване на QT интервала или такова, предизвикано от лекарствен продукт, и хипокалиемията, и брадикардията са рискови фактори, които могат да предизвикат “вретенообразни обръщания” в ЕКГ. В подобни случаи трябва на чести интервали да се изследва серумния калий.

Тиазидите могат да намалят отделянето на калций в урината и да доведат до леко, интермитентно повишаване на серумните нива на калций, дори при липса на известни нарушения в метаболизма на калций. Изявената хиперкалциемия може да бъде насока за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратиреоидната функция тиазидите трябва да се спрат. Демонстрирано е, че тиазидите повишават бъбречното отделяне на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

*Неутропения/агранулоцитоза*

Фиксираната дозова комбинация с рамиприл и хидрохлортиазид трябва да се спре, ако се установи или подозира неутропения (неутрофили под  $1000/\text{mm}^3$ ).

*Антидопингово изследване*

Хидрохлортиазидът, наличен в този лекарствен продукт, може да доведе до положителни резултати при антидопингово изследване.





*Final*

### *Други*

При пациенти, с или без анамнеза за алергична или бронхиална астма, могат да се развият реакции на свръхчувствителност. Съобщавана е възможността за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус.

Фиксираната комбинация с рамиприл и хидрохлоротиазид може да се използва само след много критична оценка на съотношението полза/ риск, след регулярно изследване на репрезентативни, клинични и лабораторни показатели, в случаите на:

- Нарушени имунни реакции или болест на съединителната тъкан (напр. лупус еритематозус, склеродермия)
- Едновременно системно лечение с лекарствени продукти, подтискащи имунните реакции (напр. кортикостероиди, цитостатици, антимаболити), алопуринол, прокаинамид или литий)
- Подагра.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Съобщавани са следните взаимодействия между таблетките рамиприл/хидрохлоротиазид, други ACE-инхибитори или продукти, съдържащи хидрохлоротиазид.

#### Рамиприл

##### *Диуретици*

Когато към лечението на пациент получаващ рамиприл се добави диуретик обикновено антихипертензивното действие е адитивно.

Пациентите, вече на диуретици и особено тези, при които скоро е започнато лечение с диуретици, когато се добави рамиприл, понякога могат да имат прекомерно намаление на артериалното налягане. Вероятността за симптоматична хипотония с рамиприл може да се сведе до минимум чрез спиране на диуретиците преди да бъде започнато лечение с рамиприл (виж точка 4.4).

##### *Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина < 3g/дневно*

Хроничната употреба на НСПВС може да намали антихипертензивния ефект на ACE инхибитора. НСПВС и ACE инхибиторите проявяват адитивен ефект по отношение на повишението на серумния калий и могат да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да настъпи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, като тези в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

##### *Други антихипертензивни продукти*

Едновременната употреба на тези лекарствени продукти може да повиши хипотензивното действие на рамиприл. Едновременната употреба с глицерил тринитрат и други нитрати, или други вазодилататори, може допълнително да намали артериалното налягане.



*Final*

*Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици*

Едновременната употреба на определени лекарствени продукти за анестезия, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане (виж точка 4.4).

*Симпатикомиметици*

Симпатикомиметиците могат да намалят хипотензивното действие на АСЕ инхибиторите; пациентите трябва да се проследяват внимателно.

*Антидиабетични продукти*

Епидемиологични проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетични лекарствени продукти (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да доведе до засилен ефект по отношение на понижаването на кръвната захар, с риск от хипогликемия. Този феномен изглежда вероятно да настъпи по време на първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

*Алопуринол*

Едновременното приложение на АСЕ инхибитори и алопуринол повишава риска от бъбречна недостатъчност и може да доведе до повишен риск от левкопения.

*Циклоспорин*

Едновременното приложение на АСЕ инхибитори и циклоспорин повишава риска от бъбречна недостатъчност и хиперкалиемия.

*Ловастатин*

Едновременното приложение на АСЕ инхибитори и ловастатин повишава риска от хиперкалиемия

*Прокаинамид, цитостатици или имunosупресивни лекарствени продукти*

Едновременното приложение с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

*Хемодиализа*

При пациенти, нуждаещи се от диализа, не е показан рамиприл/хидрохлоротиазид поради съобщавана висока честота на анафилактични реакции, при пациенти диализирани с мемрани с висока пропускливост и лекувани съвместно с АСЕ инхибитор. Комбинацията трябва да се избягва.

Хидрохлоротиазид

*Амфотерицин В (парентерално), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (АСТН) или стимулиращи лаксативи*

Хидрохлоротиазид може да предизвика електролитни нарушения, особено хипокалиемия.

*Калциеви соли/витамин D*

Ако едновременно се прилагат с тиазидни диуретици може да настъпи повишение на серумните нива на калций, в резултат на намалена екскреция.

*Сърдечни гликозиди*



*Final*

Повишен риск от дигиталисова интоксикация, заедно с индуцирана от тиазида хипокалиемия. Действието и нежеланите ефекти (потенциране на кардиотоксичните ефекти) на дигиталисовите гликозиди и на антиаритмичните лекарствени продукти може да се усилят, ако е наличен предшестващ дефицит на калий и/или дефицит на магнезий.

*Холестираминова смола и холестипол*

Гореспоменатите може да намалят или забавят резорбцията на хидрохлоротиазид. Затова, сулфонамидните диуретици трябва да се вземат поне един час преди или четири до шест часа след тези лекарства.

*Недеполяриращи мускулни релаксанти (напр. кураре деривати)*

Действието на тези лекарствени продукти може да се засили от хидрохлоротиазид.

*Лекарствени продукти, свързани с torsades de pointes*

Поради риска от хипокалиемия, прилагането на хидрохлоротиазид съвместно с лекарствени продукти, свързани с torsades de pointes трябва да става с внимание, напр. някои антипсихотици и други лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират torsades de pointes.

*Соталол*

Индуцираната от тиазиди хипокалиемия може да повиши риска от предизвикани аритмии от соталол.

Рамиприл/хидрохлоротиазид

*Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици и съдържащи калий заместители на сол*

Въпреки че, калиевите нива остават обикновено в рамките на нормата при клинични проучвания с ACE-инхибитори, все пак някои пациенти получават хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременна употреба с калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или съдържащи калий заместители на солта. Особено при пациенти с редуцирана бъбречна функция калиевите добавки, калий-съхраняващите диуретици или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значими повишения на серумния калий.

Рамиприл, приложен едновременно с калий-съхраняващи диуретици, може да сложи край и да подобри индуцираната от диуретици хипокалиемия.

*Литий*

По време на едновременно приложение на литий с ACE инхибитори са съобщавани обратими повишения на концентрациите и токсичността на серумния литий. Съвместната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да засили вече повишената от ACE инхибиторите литиева токсичност. Не се препоръчва употреба на рамиприл с литий, но ако комбинирането се окаже необходимо, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на литий (виж точка 4.4).

*Триметоприм*

Едновременното приложение на ACE инхибитори и тиазиди с триметоприм повишава риска от хиперкалиемия.

*Final*

*Перорални антидиабетни средства (напр. сулфонилурейни/бигваниди като метформин) инсулин*

Хидрохлоротиазид е възможно да редуцира ефекта на тези лекарствени продукти, а рамиприл може да засили хипогликемичното действие.

*Натриев хлорид*

Намалява антихипертензивното действие на фиксираната комбинация с рамиприл и хидрохлоротиазид.

*Лечение с високи дози салицилати (>3 g/дневно)*

Хидрохлоротиазид може да потенцира токсичното действие на салицилатите по отношение на ЦНС.

*Алкохол*

Фиксираната комбинация на рамиприл и хидрохлоротиазид може да засили ефекта на алкохола. Едновременното поемане на алкохол може да влоши ортостатична хипотония.

*Женско биле:*

Женското биле може да доведе до загуба на калий и магнезий.

*Метилдопа:*

Описана е хемолиза, поради образуване на антитела срещу ефективната съставка хидрохлоротиазид.

*Хипнотици, наркотици, анестетици*

Влошаване на (ортостатична) хипотония (анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с фиксираната комбинация на рамиприл и хидрохлоротиазид, виж също точка 4.4).

*Контрасти, съдържащи йод*

Повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози контрасти, съдържащи йод.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

*Бременност*

Рамиприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на първия триместър на бременността. Когато се планира или потвърждава бременност, възможно най-скоро, трябва да се започне алтернативно лечение. При хора не са провеждани контролирани проучвания с ACE инхибитори, но ограниченият брой случаи на експозиция през първия триместър не са показали малформации.

Рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказан по време на втория и трети триместър на бременността (виж точка 4.3).

ACE инхибиторите могат да предизвикат фетална и неонатална заболяемост и смърт, когато се прилагат на бременни жени. Няколко десетки случаи са съобщени в световната литература.

Продължителна експозиция по време на втори и трети триместър може да предизвика токсичност на фетусите (редуцирана бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация), а при новородените (неонатална бъбречна недостатъчност,



Final

хипотония и хиперкалиемия). В допълнение, употребата на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността се свързва с възможен повишен риск от вродени увреждания.

Когато се установи бременност, ACE инхибиторите трябва да се спрат, възможно най-скоро, а феталното развитие трябва да се проследява редовно. При жени планиращи бременност не трябва да се прилагат ACE инхибитори (включително рамиприл/хидрохлоротиазид). Жени в детородна възраст трябва да бъдат информирани за възможния риск, а ACE инхибиторите (включително рамиприл/хидрохлоротиазид) трябва да се прилагат само след внимателно обмисляне и вземайки предвид индивидуалните рискове и ползи.

В случай на продължителна експозиция по време на третия триместър на бременността, хидрохлоротиазид може да предизвика фето-плацентарна исхемия и риск от забавяне на растежа. Още повече, в случай на експозиция близо до термина са съобщени редки случаи на хипогликемия, жълтеница и тромбоцитопения при новородените. Други нежелани ефекти, наблюдавани при възрастни могат също да настъпят при новородените. Хидрохлоротиазид може да намали плазменния обем, както и утероплацентарния кръвоток.

#### *Кърмене*

Рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказан през периода на кърмене. И рамиприл, и хидрохлоротиазид се екскретират в кърмата. При кърмещи жени, тиазидите се свързват с намаление или дори потискане на лактацията. Могат да се изявят свръхчувствителност към суфонамидни деривати, хипокалиемия и ядрен иктер. Поради потенциала на двата лекарствени продукта за сериозни нежелани реакции при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре лечението, вземайки предвид важноста на това лечение за майката.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Таблетките Ramimed НСТ повлияват в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради различаващите се индивидуални реакции способността за шофиране или за работа с машини, или за работа без сигурна опора могат да са увредени. Това се отнася особено за началото на лечението, след повишаване на дозата, при смяна на лекарствения продукт или при едновременно поглъщане на алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Наблюдавани са следните нежелани реакции, свързани с лечение с ACE инхибитори, рамиприл или хидрохлоротиазид.

След започване на лечението или при повишаване на дозата е наблюдавана тежка хипотония. Това се случва главно с определени рискови групи (виж точка 4.4). Симптоми като замаяност, обща слабост, замъглено зрение, рядко се проявяват с нарушения на съзнанието (синкоп). За ACE инхибиторите, във връзка с хипотонията, са съобщавани отделни случаи на тахикардия, сърцебиене, аритмии, ангина пекторис, миокарден инфаркт, тежка хипотония с шок, преходни исхемични атаки и мозъчен кръвоизлив, и исхемичен мозъчен инфаркт.



Final

За да се класифицира честотата на поява на нежеланите реакции е използвана следната терминология

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестни (не може да се изчисли от наличните данни)

Честота	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Система орган клас				
Сърдечни нарушения				Ангина пекторис, миокарден инфаркт, артмия, сърцебиене, тахикардия
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи			Намаление на хемоглобин, хематокрит, левкопения, тромбоцитопения	Агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемолитична анемия при пациенти с G-6-PDH
Нарушения на нервната система	Замаяност, умора, главоболие, слабост	Сомнолентност	Безпокойство, нарушения на обонянието, нарушения на равновесието, парестезия	Преходни исхемични атаки, мозъчен кръвоизлив
Нарушения на окото		Конюнктивит / блефарит *	Преходна миопия, замъглено зрение	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, бронхит		Диспнея, синусит, ринит, фарингит, глосит, бронхоспазм, алергична интерстициална пневмония.	Ангионевротичен оток с фатална обструкция на дихателните пътища <sup>1</sup> Белодробен оток поради свръхчувствителност към хидрохлоротиазид
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, коремна болка, повръщане, нарушено храносмилане	Крампи в епигастриума, жажда, запек, диария, загуба на апетит	Сухота в устата, повръщане, нарушения на вкуса, възпаление на лигавицата на устата и езика, омагледенит, глосит	илеус, (хеморагичен) панкреатит



Final

Нарушения на бъбреците и никочните пътища		Протеинурия	Влошаване на бъбречната функция, повишение на азот-съдържащи тела в кръвта, кръвна урея и серумен креатинин, дехидратация	Бъбречна недостатъчност (остра), нефроза, интерстициален нефрит, олигоурия.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <sup>3</sup>	Алергични реакции, като обрив	Фоточувствителност, сърбеж, уртикария	Зачервяване, обилно изпотяване, ангионевротичен оток	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, псориаформени и пемфигоидни кожни реакции, лупус еритематозус, алоpecia*, влошаване на псориазис, онихолиза.
Нарушения на мускулно-скелетната система			Мускулни крампи, миалгия, артралгия, мускулна слабост, артрит	Парези
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия, хиперурикемия с повишаване на урея и креатинин, хипергликемия, подагра	Хиперкалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперхлоремия, хиперкалциемия	Нарушение на водно-електролитния баланс (особено при пациенти със съпътстващо бъбречно заболяване), хипохлоремия, метаболитна алкалоза	Повишени триглицериди, хиперхолестеролемия, повишена амилаза, влошаване на диабет
Съдови нарушения	хипотония		Тромбоемболична болест, синкоп	Преходни исхемични атаки, инсулт, влошаване на болест на Raynaud, венозни нарушения, венозно възпаление, тромбоза, емболия.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Щум в ушите	Анафилактични реакции, ангионевротичен оток <sup>1</sup>
Хепато-билиарни нарушения			Повишение на чернодробни ензими и/или	Холестатичен иктер/жълтеница, хепатит, жълтеница <sup>2</sup> ,



Final

			билирубин	холецистит (в случай на предхождаща холелитиаза), чернодробна некроза.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Понижено либидо	Импотентност	
Психични нарушения		Апатия, нервност	Тревожност, обърканост, депресия, нарушение на съня	

- 1) Повишена честота на ангионевротичен оток при черната раса, ACE инхибиторите се свързват с поява на ангионевротичен оток, включващ лице и орофарингеална тъкан при малка група пациенти.
- 2) При поява на жълтеница или повишени чернодробни ензими се изисква медицинско наблюдение на пациента.
- 3) В случай на тежки кожни реакции е необходима незабавна консултация с лекар.

Съобщено е за комплекс симптоми, придружен от един или повече от следните симптоми: Треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положителен ANA-тест за антинуклеарни антитела, ускорена реакция на еритроцитна сегментация (ESR), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви.

#### 4.9. Предозиране

Симптоми на интоксикация:

В зависимост от степента на предозирането могат да се проявят следните симптоми: забавена диуреза, електролитни нарушения, тежка хипотония, нарушения на съзнанието (включително кома), гърчове, пареза, сърдечни аритмии, брадикардия, циркулаторен шок, бъбречна недостатъчност и паралитичен илеус.

Лечение:

В случай че, е налично предозиране или интоксикация, лечението зависи от вида и времето на поглъщане и от типа, и тежестта на симптомите. Допълнително към общите мерки, които се използват за елиминиране на вещества (напр. стомашна промивка, абсорбиращи вещества и натриев сулфат в рамките на 30 минути след поглъщане на рамиприл/хидрохлоротиазид) трябва да се проследяват жизнените показатели и, ако е необходимо, да се коригират в отделение за интензивни грижи. Съставката рамиприл рядко може да бъде елиминирана чрез диализа (виж точка 4.4 Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа).

В случай на хипотония трябва първо да се направи обемно заместване на течностите с натриев хлорид. Ако отговорът не е адекватен, трябва да се направят катехоламини интравенозно. Може да се има предвид лечение с ангиотензин II рецепторни блокери.

В случай на рефракторна брадикардия трябва да се проведе лечение с пейсмейкър.





Final

Съществено е, постоянно да се проследяват водно-електролитният и киселинно-алкалният баланс, кръвната глюкоза и вещества в урината. В случай на хипокалиемия е необходимо заместване с калий.

В случай на животозастрашаващ ангионевротичен оток със засягане на езика, глотиса и/или ларинкса се препоръчват следните спешни мерки:

- Незабавно подкожно приложение на 0.3-0.5 mg епинефрин (адреналин) или бавно интравенозно приложение на адреналин, като се прави ЕКГ и се измерва артериалното налягане
- Интравенозно или интрамускулно се прилагат глюкокортикоиди
- Също се препоръчва да се прилагат антихистамини и H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти интравенозно.
- В допълнение към употребата на адреналин, може да се има предвид приложението на C1-инактиватор, ако е известно за дефицит на C1-инактиватор.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и диуретици, АТС код: С 09 ВА 05*

Рамиприл/хидрохлоротиазид има антихипертензивен и диуретичен ефект. Рамиприл и хидрохлоротиазид се използват самостоятелно или в комбинация за антихипертензивно лечение. Антихипертензивното действие на двете вещества се допълва взаимно. Антихипертензивните ефекти на двете вещества са почти адитивни, докато загубата на калий, предизвикана от хидрохлоротиазид се намалява от рамиприл.

#### **Рамиприл:**

Рамиприлат, активният метаболит на майчиното лекарство рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим, кининаза II). Този ензим се катализира в плазмата, където протича тъканната конверсия на ангиотензин I в активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и декомпозицията на активния вазодилататор брадикинин.

Намаленото образуване на ангиотензин II и инхибирането на разграждането на брадикинина води до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира също освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на освобождаването на алдостерон. Повишаването на активността на брадикинин вероятно допринася за кардиопротективните и ендотелпротективните ефекти, които са наблюдавани при проучвания с животни. Доколко това е отговорно също за определени нежелани реакции (напр. суха кашлица) все още не е изяснено.

Употребата на рамиприл води до изразено намаление на периферното артериално съпротивление.

Обикновено не настъпва по-голяма промяна в бъбречния плазматичен поток и в скоростта на гломерулна филтрация.



*Final*

Приложението на рамиприл на пациенти с хипертония води до намаляване на артериалното налягане и в изправено, и в легнало положение, без компенсаторно покачване на пулса. Антихипертензивният ефект се получава в рамките на 1 до 2 часа, след приложение на единична перорална доза при повечето пациенти. Максимален ефект се наблюдава след 3-6 часа, след прием на единична доза. Антихипертензивното действие, след единична доза обикновено продължава поне 24 часа. По време на продължително лечение с рамиприл, максимален антихипертензивен ефект обикновено се достига в рамките на 2 до 4 седмици. Показано е, че антихипертензивното действие се поддържа по време на продължително лечение от 2 години. Рязко спиране на рамиприл не причинява бързо и прекомерно обратно повишение на артериалното налягане.

### **Хидрохлоротиазид**

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Той инхибира реабсорбцията на натрий и хлор в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се съпровожда от повишена бъбречна екскреция на урина (поради осмотично свързване на вода). Екскрецията на калий и магнезий се повишава, докато екскрецията на пикочна киселина се намалява. Големи дози предизвикват повишена екскреция на бикарбонат, а по време на продължително лечение намалява екскрецията на калций.

Вероятните антихипертензивни начини на действие могат да са: променен натриев баланс, намаляване на екстрацелуларната вода и плазмения обем, промяна на бъбречно-съдовото съпротивление, както и намален отговор към норадреналин и ангиотензин II.

Екскрецията на електролити и вода започва приблизително 2 часа след приложение, а максимумът се достига след 3-6 часа и се задържа за 6-12 часа. Антихипертензивното действие се проявява и след 3-4 дни и продължава до 1 седмица след спиране на лечението.

При продължително лечение, понижаващото артериалното налягане действие също се наблюдава при дози по-ниски от дозите, необходими за постигане на диуретично действие. Понижаващото артериалното налягане действие се съпровожда с леко повишение на филтрационната фракция, бъбречно-съдовото съпротивление и на активността на плазмения ренин.

Големи еднократни дози на хидрохлоротиазид водят до намаляване на плазмения обем, скоростта на гломерулна филтрация, бъбречния плазмен поток и средното артериално кръвно налягане. По време на продължително лечение с ниски дози, плазменият обем остава намален, докато съдечният дебит и скоростта на гломерулна филтрация се връщат към изходните нива, като тези преди започването на лечение. Средното артериално кръвно налягане и системното съдово съпротивление остават намалени.

Тиазидните диуретици могат да инхибират лактацията.

### **Комбинирано лечение с рамиприл и хидрохлоротиазид:**

Плазмената ACE активност е почти цялостно инхибирана от еднократна доза от 5 mg рамиприл, когато се приложи самостоятелно или заедно с 25 mg хидрохлоротиазид. Диурезата е също еднаква след приложение на 25 mg хидрохлоротиазид, самостоятелно или заедно с 5 mg рамиприл. Няма фармакодинамични взаимодействия между двете лекарства при ACE инхибирането.



Final

Не са наблюдавани фармакодинамични взаимодействия по отношение на обема на диуреза след приложение на многократни дози. Въпреки това, след четвъртият ден лечение, максималният уринарен поток е значително по-висок при комбиниране, в сравнение с хидрохлоротиазид самостоятелно. Този ефект представлява предимство в терапевтичната практика.

Наблюдава се леко повишение в натриурезата при комбинацията, в сравнение с хидрохлоротиазид самостоятелно. Това допринася за адитивния антихипертензивен ефект на комбинацията.

Регистрира се леко намаление на екскрецията на калий след добавяне на рамиприл към самостоятелното лечение с хидрохлоротиазид. Комбинацията компенсира също намалението на бъбречния плазмен поток, наблюдавано при монотерапия с хидрохлоротиазид. Скоростта на глумерулна филтрация не се повлиява.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Рамиприл

След перорално приложение рамиприл се резорбира бързо. Определен по откритата радиактивност в урината, което представлява само един от елиминационните пътища, резорбцията на рамиприл е поне 56%. Едновременният прием на храна не повлиява резорбцията.

Изходното лекарство рамиприл е подложено на екстензивен метаболизъм на първо преминаване в черния дроб, което е важно за формиране (хидролиза, основно е черния дроб) на единствения активен метаболит, рамиприлат. Освен това активиране на рамиприлат, рамиприл се глюкуронизира и се превръща в рамиприл дикетопиперазин (естер). Рамиприлат също се глюкуронизира и се превръща в рамиприлат дикетопиперазин (кисел). Поради тази активация/метаболизиране на изходното лекарство, приблизително 20% от перорално приложеният рамиприл е бионаличен.

След перорално приложение на 2.5 mg и 5 mg, бионаличността на рамиприлат е приблизително 45% в сравнение с бионаличността след интравенозно приложение на същите дози рамиприл.

Максимални плазмени концентрации след перорално приложение се достигат в рамките на 1 час. Елиминационният полуживот е приблизително 1 час. Максимални плазмени концентрации на рамиприлат се достигат в рамките на 2-4 часа, след перорално приложение на рамиприл.

Елиминационният полуживот на рамиприл е приблизително 1 час. След интравенозно приложение, обемът на разпределение на рамиприл е приблизително 90 литра (1.2 l/kg), а този на рамиприлат е приблизително 500 литра (6.7 l/kg). Протеинното свързване на рамиприл и рамиприлат е, съответно, приблизително 73% и приблизително 56%.

Проучвания с животни с лактация показват, че рамиприл преминава в кърмата.

Плазмените концентрации на рамиприлат намаляват по многофазен начин. Началните фази на разпределение и елиминиране са с полуживот от приблизително 3 часа. Това се следва от междинна фаза с полуживот от приблизително 15 часа и от терминална фаза с много ниски концентрации на плазмен рамиприлат и полуживот от приблизително 4-5 дни. Тази терминална фаза се дължи на бавното разделяне на рамиприлат от плътното, но наситено свързване с ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ).

Независимо от продължителната терминална фаза, стационарните плазмени концентрации на рамиприл се достигат след приблизително 4 дни след еднократна дневна доза от 2.5 mg рамиприл или по-висока. Ефективният полуживот, съответен на дозата, е 13-17 часа след многократно дозиране.



*Final*

След перорално приложение на 10 mg радиоактивно белязан рамиприл, приблизително 40% се екскретира с изпражненията, а приблизително 60% с урината. След интравенозно приложение на рамиприл, приблизително 50-60% от дозата се възстановяват откриват в урината (като рамиприл и метаболити), а както изглежда приблизително 50% се елиминира чрез небъбречни пътища. След интравенозно приложение на рамиприлат, приблизително 70% от веществото и неговите метаболити се откриват в урината, което показва че приблизително 30% от екскрецията на рамиприл е небъбречна. След приложение на 5 mg рамиприл при пациенти с дренаж на жлъчните пътища, приблизително същото количество рамиприл и негови метаболити се екскретират в урината и жлъчката през първите 24 часа. Приблизително 80-90% от метаболитите, отделени в урина и жлъчка, се определят като рамиприлат или метаболити на рамиприлата. Рамиприл глюкуронид и рамиприл дикетопиперазин се изчисляват на приблизително 10-20% от общото количество, докато неметаболизираният рамиприл се изчислява на приблизително 2%. Кинетиката на рамиприл и рамиприлат при здрави възрастни, на възраст между 65 и 76 години, съответства на кинетиката на рамиприл и рамиприлат при млади, здрави индивиди.

При пациенти с увредена бъбречна функция, бъбречната секреция на рамиприлат е намалена. Бъбречният клирънс на рамиприлат корелира пропорционално на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации и забавено елиминиране на рамиприлат, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Когато рамиприл се прилага във високи дози (10 mg), увредена чернодробна функция забавя активирането на рамиприл до рамиприлат, което води до повишени плазмени концентрации на рамиприл. Елиминирането на рамиприлат се намалява. Няма значимо натрупване на рамиприл и рамиприлат, след перорално приложение на 5 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици, нито при здрави възрастни, нито при пациенти с хипертония или такива, страдащи от сърдечна недостатъчност.

#### **Хидрохлоротиазид**

След перорално приложение приблизително 70% от хидрохлоротиазид се резорбира, а бионаличността е приблизително 70%. Максимални плазмени концентрации от 70 ng/ml се достигат в рамките на 1.5-4 часа, след перорално приложение на 12.5 mg хидрохлоротиазид. Максимални плазмени концентрации от 142 ng/ml се достигат в рамките на 2-5 часа, след перорално приложение на 25 mg хидрохлоротиазид. Максимални плазмени концентрации от 260 ng/ml се достигат в рамките на 2-4 часа, след перорално приложение на 50 mg хидрохлоротиазид. Приблизително 40% от хидрохлоротиазид е свързан с плазмените протеини.

Хидрохлоротиазид в малки количества преминава в кърмата.

Хидрохлоротиазид почти изцяло се екскретира (повече от 95%) като непроменено вещество чрез бъбреците. След перорално приложение на еднократна доза, в рамките на 24 часа, се екскретират 50-70%.

Лекарството, 60 минути след приема, вече се открива в урината. Елиминационният полуживот е 5-6 часа. Екскрецията се намалява при бъбречна недостатъчност, а полуживотът се удължава. Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид тясно корелира с креатининовия клирънс. При пациенти със скорост на глумерулна филтрация по-малка от 10 ml/min, само 10% от приложената доза се възстановява в урината. По-нови изследвания показват, че екскрецията частично е неренална (жлъчна).



Final

При чернодробна цироза не са наблюдавани съответни промени във фармакокинетиката. Не са налични изследвания върху фармакокинетиката при пациенти със сърдечна недостатъчност.

#### **Рамиприл и хидрохлоротиазид**

Съвместното приложение на рамиприл и хидрохлоротиазид не повлиява бионаличността на отделните компоненти. Фиксираната комбинация с 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид и съответстващото едновременно приложение на 5 mg рамиприл и на 25 mg хидрохлоротиазид поотделно могат да се считат като биоеквивалентни.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

При изпитвания с животни ACE инхибиторите индуцират нежелани ефекти по отношение на късното фетално развитие, водещи до фетална смърт и вродени аномалии, засягащи основно черепа. Също са съобщавани фетотоксичност, вътрематочно забавяне на растежа и отворен дуктус артериозус. Тези аномалии на развитието се считат за породени частично от директното действие на ACE инхибиторите върху феталната ренин-ангиотензинова система и отчасти на исхемията, в резултат на хипотония при майката и намаляване на фето-плацентарния кръвоток, и на снабдяването на плода с кислород/хранителни вещества (вж. 4.6).

Неклиничните данни не показват друг специфичен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Прежелатинизирано царевично нишесте  
Натриев стеарилфумарат  
Натриев хидрогенкарбонат  
Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3. Срок на годност**

18 месеца.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30 °C.



*Final*

**6.5. Данни за опаковката**

Блистерни опаковки от ОРА-А1-РVС/А1 с 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 и 100 таблетки  
РР-контейнер с десикант и РЕ-капачка с 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 и 100 таблетки,  
Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа**

Няма специални изисквания.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoeoleous Steet, 3011, Limassol, Кипър

**8. Номер(а) на разрешението за употреба**

2.5 mg/12.5 mg :

5 mg/25 mg:

**9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

Дата на първо разрешение:

Дата на последно подновяване:

**10. Дата на актуализиране на текста**

октомври 2007 г.

