

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

И А
С Е П Т Е М В Р
ДАТА 5192/05.06.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hartil® НСТ 2,5/12,5 mg tablets
Hartil® НСТ 5/25 mg tablets

Хартил НСТ 2,5/12,5 mg таблетки
Хартил НСТ 5/25 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Hartil® НСТ 2,5/12,5 mg таблетки:
Всяка таблетка съдържа 2,5 mg ramipril и 12,5 mg hydrochlorothiazide.
Hartil® НСТ 5/25 mg таблетки:
Всяка таблетка съдържа 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide.

Помощни вещества:
Hartil® НСТ 2,5/12,5 mg таблетки: лактозен монохидрат 25 mg/таблетка.
Hartil® НСТ 5/25 mg таблетки: лактозен монохидрат 50 mg/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка
Hartil® НСТ 2,5/12,5 mg таблетки:
Бяла модифицирана под форма на капсула таблетка. Маркирана с делителна черта от двете страни, с „2,5” и „12,5” от всяка страна на делителната черта от едната страна на таблетката.
Таблетката може да бъде разделяна на равни половини.

Hartil® НСТ 5/25 mg таблетки:
Бяла модифицирана под форма на капсула таблетка. Маркирана с делителна черта от двете страни, с „5” и „25” от всяка страна на делителната черта от едната страна на таблетката.
Таблетката може да бъде разделяна на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.



Фиксираната доза на комбинацията е показана при пациенти с кръвно налягане, което не се контролира адекватно само с ramipril или само с hydrochlorothiazide.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Препоръчително е Hartil НСТ да се приема веднъж на ден, в един и същи час, най-добре сутрин.

Hartil НСТ може да се приема преди, по време на или след хранене, тъй като приемането на храна не променя неговата бионаличност (виж т. 5.2).

Hartil НСТ трябва да се приема с течности. Таблетката не трябва да се сдъвква, нито да се смачква.

Дозата трябва да се определя индивидуално според профила на пациента (виж т. 4.4) и контрола на кръвното налягане. Включването на фиксираната комбинация ramipril и hydrochlorothiazide обикновено се препоръчва след титриране на дозата с един от отделните компоненти.

Възрастни

Лечението с Hartil НСТ следва да започне с най-ниската възможна доза. Ако е необходимо, дозата се увеличава прогресивно, за да се постигне желаното кръвно налягане, като максималните допустими дози са 10 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide дневно.

Специални групи пациенти

Пациенти, лекувани с диуретици

При пациенти, които едновременно се лекуват и с диуретици се препоръчва повишено внимание, тъй като след началото на лечението може да настъпи хипотония. Трябва да се прецени дали да се намали дозата на диуретика или да се прекъсне лечението с диуретик преди започването на лечение с Hartil НСТ.

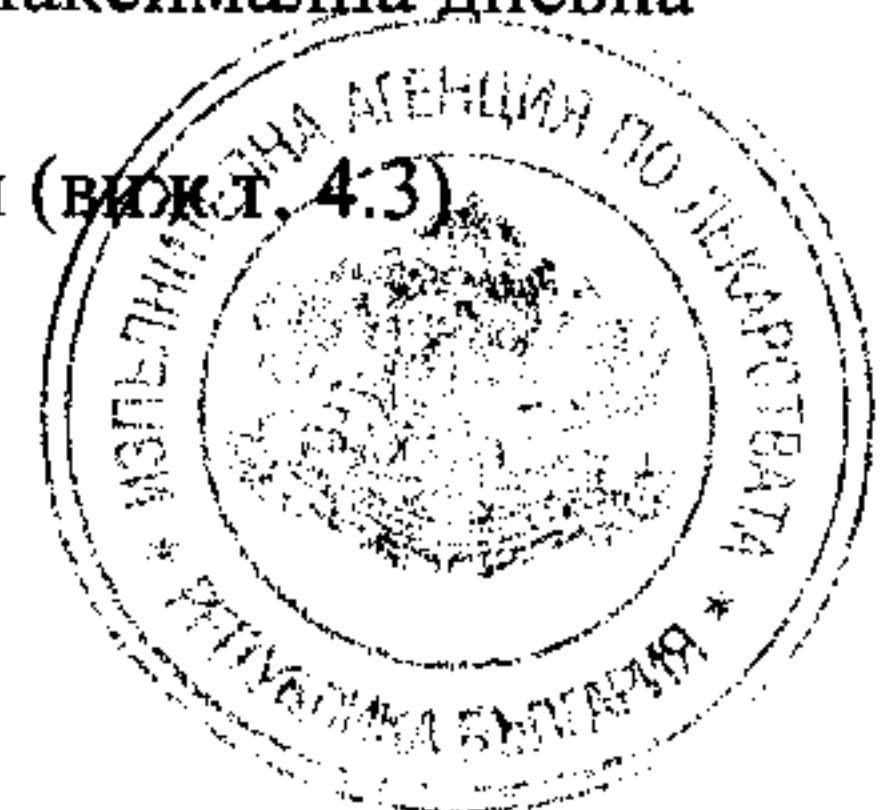
Пациенти с бъбречно увреждане

Hartil НСТ е противопоказан при тежки бъбречни увреждания заради хидрохлоротиазидната съставка (креатининов клирънс < 30 ml/min) (виж т. 4.3). При пациенти с увредена бъбречна функция може да се наложи намаляване на дозата на Hartil НСТ. Пациенти с нива на креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min би трябвало да бъдат лекувани само с най-ниската фиксирана доза от комбинацията на ramipril и hydrochlorothiazide след включване само на ramipril. Максималните разрешени дози са 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide на ден.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леки до средни чернодробни увреждания, лечение с Hartil НСТ трябва да се започва само под строго медицинско наблюдение с максимална дневна доза от 5 mg ramipril и 12,5 mg hydrochlorothiazide.

Hartil НСТ е противопоказан при тежки чернодробни увреждания (виж т. 4.3).



Пациенти в старческа възраст

Първоначалните дози трябва да бъдат по-ниски, а последващото титриране на дозата трябва да бъде променяно по-постепенно поради увеличената вероятност от нежелани ефекти, особено при много възрастни и неустойчиви пациенти.

Деца

Употребата на Hartil НСТ не се препоръчва при деца и юноши под 18 годишна възраст поради недостатъчно данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към който и да е друг АСЕ (ангиотензин конвертиращ ензим) инхибитор, хидрохлоротиазид, други тиазидни диуретици, сулфонамиди или към които и да било от помощните вещества на Hartil НСТ (виж т. 6.1).
- Анамнеза на ангиоедем (наследствен, идиопатичен или причинен от предишен ангиоедем вследствие на терапия с АСЕ инхибитори или АПРА (ангиотензин II рецепторни антагонисти)).
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръв с негативно заредени повърхности (виж т. 4.5).
- Тежка двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при само един функциониращ бъбрек.
- Втори и трети триместър на бременността (виж т. 4.4 и т. 4.6)
- Тежко увреждане на бъбречната функция с креатининов клирънс под 30 ml/min при пациенти, които не са на диализа.
- Клинично значими електролитни смущения, които могат да се влошат вследствие на лечението с Hartil НСТ (виж т. 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

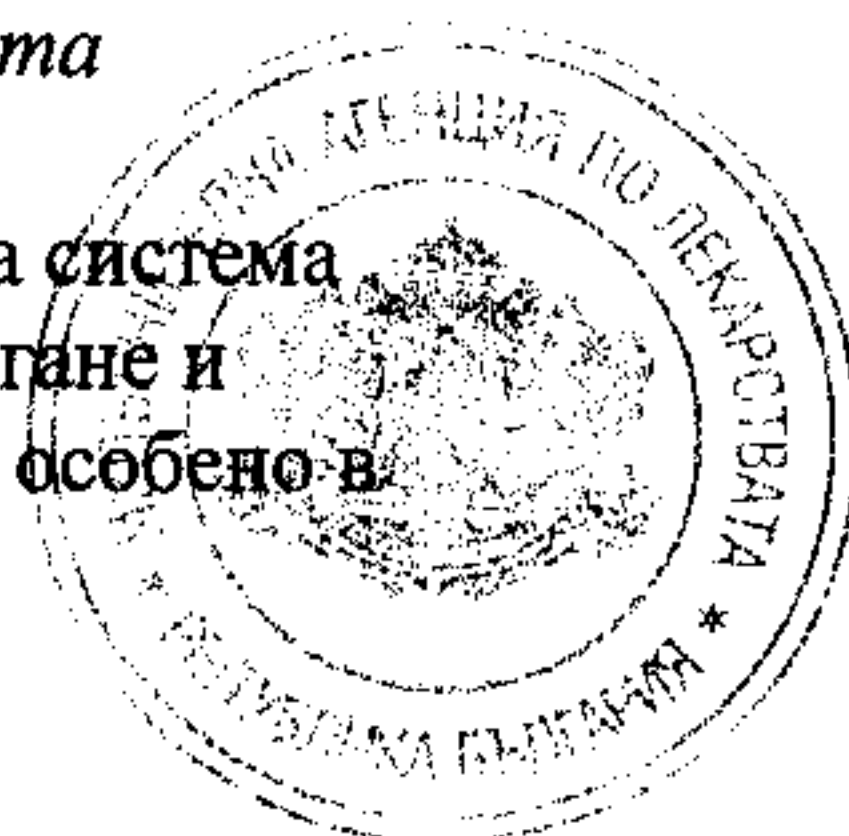
Специални групи пациенти

Бременност: не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори по време на бременността. Освен ако продължителното лечение с АСЕ инхибитор не се определя като жизненоважно, лечението на пациентки, планиращи бременност трябва да бъде сменено с алтернативни анти-хипертонични средства с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се преустанови, и ако е целесъобразно, да се започне алтернативна терапия (виж т. 4.3 и т. 4.6).

- *Пациенти с повишена степен на риск от хипотония*

- *Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система*

Пациентите с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система са с по-висока степен на риск от рязко изразено спадане на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради приемане на АСЕ инхибитори, особено в



случаите когато ACE инхибиторът или съпътстващ диуретик се включва за пръв път или при първо увеличение на дозата.

Значителното активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система трябва да се предвиди, като е необходимо медицинско наблюдение, включващо следене на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично значимо затруднение на входящия и изходящия поток от лявата сърдечна камера (например стеноза на аортната или митралната клапа)
- пациенти с едностранна ренална артериална стеноза с втори функциониращ бъбрек
- пациенти, при които съществува или може да се развие загуба на течности или соли (включително пациенти на диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на сериозна хирургическа интервенция или по време на анестезия с агенти, предвизикващи хипотония

По принцип, се препоръчва да се коригира дехидратация, хиповолемия или загуба на соли преди започването на лечение (при пациенти със сърдечна недостатъчност, като подобно корективно действие обаче трябва да бъде внимателно преценено предвид риска от обемно претоварване).

Хирургия

Препоръчва се лечението с инхибитори с ангиотензин конвертиращ ензим като ramipril да бъде преустановено в случаите, в които това е възможно един ден преди хирургическа интервенция.

- Пациенти, застрашени от сърдечна или церебрална исхемия в случай на остра хипотония

Първоначалната фаза на лечението изисква специално медицинско наблюдение.

• Първичен хипералдостеронизъм

Комбинацията ramipril + hydrochlorothiazide не представлява избор на лечение при първичен хипералдостеронизъм. Ако ramipril + hydrochlorothiazide се използва при пациент с първичен хипералдостеронизъм, то се изисква строго наблюдение на нивото на плазмения калий.

• Пациенти в старческа възраст

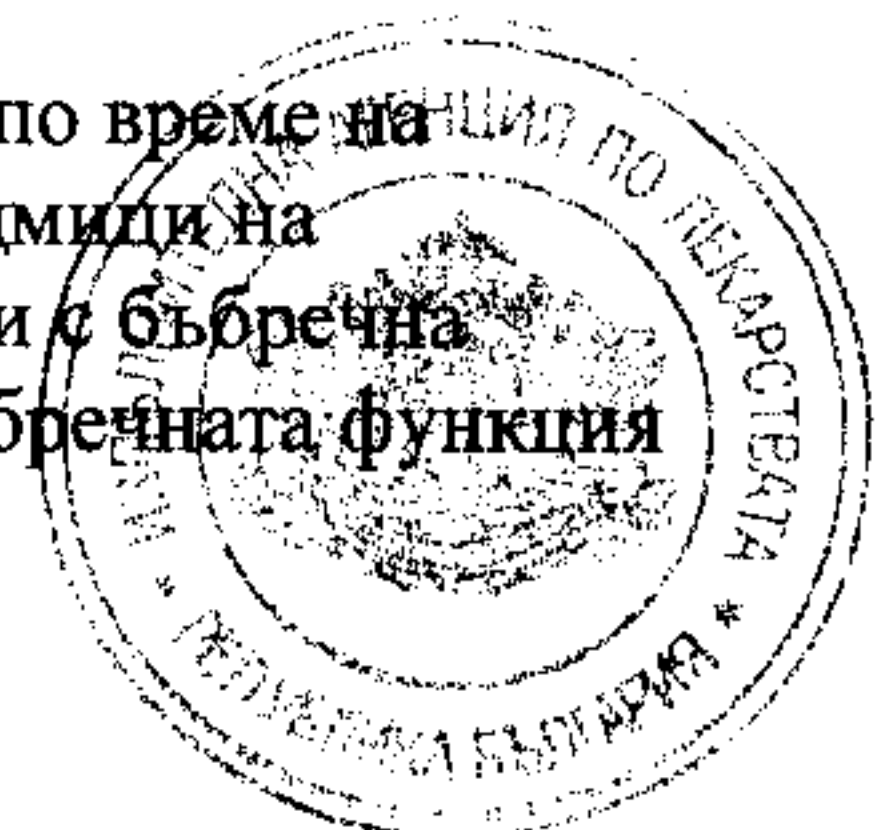
Виж т. 4.2.

• Пациенти с чернодробно заболяване

Електролитните смущения, дължащи се на диуретична терапия, включваща hydrochlorothiazide могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване.

Следене на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да бъде подложена на оценка преди и по време на лечението като дозата следва да се коригира особено в първите седмици на лечението. Особено внимателно наблюдение е нужно при пациенти с бъбречна недостатъчност (виж т. 4.2) Съществува риск от нарушаване на бъбречната функция



особено при пациенти със сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Бъбречна недостатъчност

При пациентите с бъбречни заболявания тиазидите могат да предизвикат уремия. При пациенти с увредено функциониране на бъбреците може да се появят кумулативни ефекти на активното вещество.

При поява на прогресивна бъбречна недостатъчност, установена при повишаване на непротеиновия азот, терапията трябва внимателно да бъде преразгледана, като се вземе предвид прекъсването на диуретичната терапия (виж т. 4.3).

Електролитен дисбаланс

Както и при другите пациенти лекувани с диуретици, трябва да се извършва периодично определяне на серумните нива на електролитите през подходящи интервали от време. Тиазидите в това число и hydrochlorothiazide може да доведат до нарушение в баланса на течностите и електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Въпреки че хипокалиемия може да се развие по време на употребата на тиазидни диуретици съвместното приложение на ramipril може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти, подложени на ускорена диуреза, при пациенти с електролити извън нормите и при пациенти, подложени на съпътстваща терапия с кортикостероиди или АСТН (виж т. 4.5). Първото измерване на плазмените нива на калия трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението. В случай че нивата на калий са ниски, се изисква корекция.

Може да се появи дилуционна хипонатриемия. Намалването на нивата на натрий първоначално може да протича без симптоми и поради това редовното им измерване е от съществено значение. При пациенти в по-напреднала възраст и пациенти с цироза изследванията трябва да се провеждат по-често.

Беше показано, че тиазидите повишават бъбречната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Хиперкалиемия

Хиперкалиемия се наблюдава при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително Hartil НСТ. Пациентите, изложени на риск от развиване на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, на възраст (над 70 години), с неконтролиран захарен диабет или пациенти, приемащи калиеви соли, задържащи калия диуретици и други повишаващи нивото на калия в плазмата активни вещества или условия като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременното използване на изброените препарати и субстанции се счита за уместно се препоръчва регулярното проследяване на серумните калиеви нива (виж т. 4.5).

Чернодробна енцефалопатия

Електролитните смущения, дължащи се на диуретична терапия, включваща hydrochlorothiazide могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване. Лечението трябва незабавно да се преустанови в случай на чернодробна енцефалопатия.



Хиперкалциемия

Hydrochlorothiazide стимулира повторното ренално абсорбиране и може да предизвика хиперкалциемия. Това може да повлияе върху изследване за паратироидна функция.

Ангиоедем

Съществуват случаи на ангиоедем при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително ramipril (виж т. 4.8).

При поява на ангиоедем, лечението с Hartil НСТ трябва да се прекрати.

Своевременно трябва да се започне спешна терапия. Пациентът се оставя под наблюдение за минимум 12 до 24 часа и се изписва след пълно изчезване на симптомите.

Съобщават се и случаи на интестинален ангиоедем при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително ramipril (виж т. 4.8). Тези пациенти се оплакват от коремна болка (с или без гадене или повръщане).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Вероятността и степента на сериозност на анафилактичните и анафилактоидни реакции към отрова от насекоми и други алергени се повишават след терапия с АСЕ инхибитори. Трябва да се обмисли вариант за временно прекъсване на Hartil НСТ преди десенсибилизацията.

Неутропения/агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза се наблюдават рядко, като се съобщава и за потискане на костния мозък. Препоръчва се да се следи броя на левкоцитите, за да може да се открие евентуална левкопения. По-честото наблюдение е препоръчително за първоначалната фаза на лечението и при пациенти с увредена бъбречна функция, пациенти със съпътстващо колагеново заболяване (например лупус еритематозус или склеродерма, както и всички пациенти, които се лекуват с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат промени в кръвната картина (виж т. 4.5 и т. 4.8).

Етнически различия

АСЕ инхибиторите причиняват по-често ангиоедем при представители на черната раса в сравнение с представители на другите раси.

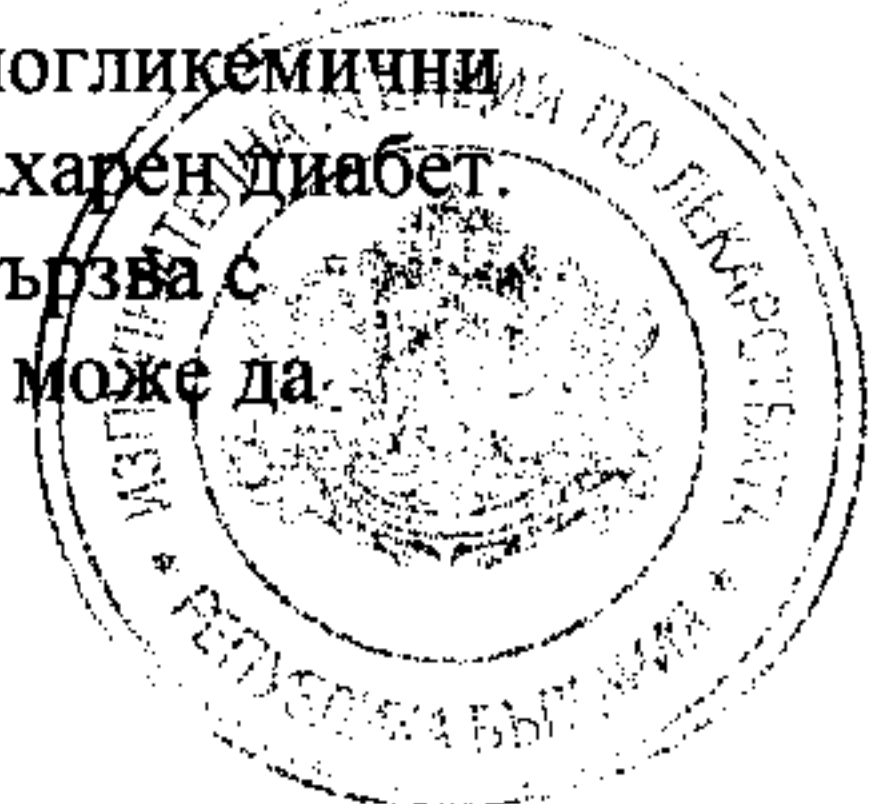
Както и при други АСЕ инхибитори, ramipril може да бъде по-малко ефективен по отношение понижаването на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с пациенти от други раси вероятно заради по-високата честота на състояние на нисък ренин при чернокожите хипертоници.

Спортисти

Hydrochlorothiazide може да предизвика положителен резултат при анализа на допинг проба.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Терапията с тиазид може да наруши глюкозния толеранс. При диабетици може да се наложи коригиране на дозите инсулин или перорално приеманите хипогликемични средства. По време на лечение с тиазид може да се прояви латентен захарен диабет. Повишаването на нивата на холестерола и триглицеридите също се свързва с лечение с тиазиден диуретик. При някои пациенти, приемащи тиазид, може да настъпи хиперурикемия или изразена подагра.



Кашлица

Има съобщения за кашлица вследствие използването на АСЕ инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и отзвучава след спиране на лечението. Индуцираната от АСЕ инхибитор кашлица може да бъде включена в диференциалната диагноза на кашлицата.

Други

Реакции на свръхчувствителност могат да се проявят при пациенти с или без анамнеза за алергични реакции или бронхиална астма. Докладвана е и възможността за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус.

Nartil НСТ съдържа лактозен монохидрат.

Пациенти с редки наследствени заболявания, включващи галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказни комбинации

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като диализа или хемофилтрация с определени високопроницаеми мембрани (например полиакрилонитрилови мембрани и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат поради повишения риск от тежки анафилактоидни реакции (виж т. 4.3). При тези пациенти трябва да се има предвид използването на различен тип диализни мембрани или различен клас антихипертензивно лекарство.

Предпазни мерки при употреба

Калиеви соли, хепарин, задържащи калия диуретици и други активни вещества, увеличаващи съдържанието на плазмения калий (в това число Ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин): Може да настъпи хиперкалиемия, поради което е нужно строго медицинско наблюдение.

Антихипертензивни лекарства (например диуретици) и други вещества, които намаляват кръвното налягане (например нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, употреба на големи количества алкохол, баклофен, алфузосин, доксazosин, празосин, тамсулозин, теразосин) : Може да се очаква засилване на риска от хипотония (виж т. 4.2 в частта за диуретиците).

Вазопресорни симпатомиметици и други вещества (епинефрин) които могат да намалят антихипертензивния ефект на Ramipril: Препоръчва се следене на кръвното налягане.

Алопуринол, имunosупресанти, кортикостероиди, прокаинамид, цистостатици и други вещества, които могат да променят броя на хемоцитите. Повишена вероятност за хематологични реакции (виж т. 4.4)



Литиеви соли: Литиевата екскреция може да бъде понижена от ACE инхибиторите, което да доведе до повишаване на риска от литиева интоксикация. Нивата на литий трябва да се следят. Съвместното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева интоксикация и увеличи вече повишената литиева токсичност вследствие на приложението на ACE инхибитори. Поради това не е препоръчително да се комбинира ramipril и hydrochlorothiazide с литий.

Лекарства за лечение на диабет, в това число инсулин: Възможно е настъпване на хипогликемични реакции. Hydrochlorothiazide може да намали действието на лекарствените средства за лечение на диабет. Ето защо се препоръчва строго наблюдение на кръвната захар в началната фаза на включване на лекарството.

Нестероидни и противовъзпалителни лекарства и ацетилсалицилова киселина: Трябва да се предвиди намаляването на противоhipертоничното действие на Hartil НСТ. Освен това, едновременния прием на ACE инхибитори и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и до увеличена калиемия.

Перорални антикоагуланти: Противовосъсирващото действие може да бъде намалено поради едновременната употреба на hydrochlorothiazide.

Кортикостероиди, АСТН, амфотерицин В, карбеноксолон, поемане на големи количества лакрица, слабители (при продължителна употреба) и други калиуретични или задържащи плазмения калий лекарства: Повишен риск от хипокалиемия.

Препарати, съдържащи дигиталис, активни вещества, за които е известно, че удължават QT интервала и антиаритмици: Тяхната проаритмична токсичност може да бъде повишена или антиаритмичното им действие да бъде намалено при наличие на електролитни смущения (например хипокалиемия, хипомагнеземия).

Метилдопа: Възможна хемолиза.

Колестирамин или други изписвани за ентерално приложение йонообменни вещества: Намалено абсорбиране на hydrochlorothiazide. Съдържащите сулфонамид диуретици трябва да бъдат приемани минимум един час преди или четири до шест часа след тези лекарства.

Курареподобни мускулни релаксанти: Възможно засилване и удължаване на ефекта на мускулна релаксация.

Калциеви соли и лекарствени продукти, повишаващи нивото на плазмения калций: Повишаване на серумната концентрация на калций следва да се очаква в случай на едновременно включване на hydrochlorothiazide; поради това е нужно строго проследяване на нивата на серумния калций.

Карбамазепин: Риск от хипонатремия поради допълнителния ефект на hydrochlorothiazide.

Контрастни вещества, съдържащи йод: В случай на дехидратация, причинена от диуретици, включително hydrochlorothiazide, съществува повишен риск от сериозно



бъбречно увреждане, особено при значителни дози контрастни вещества, съдържащи йод.

Пенецилин: Hydrochlorthiazide екскретира в дисталния тубулус и намалява екскрецията на пеницилина.

Хинин: Hydrochlorthiazide намалява екскрецията на хинина.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Използването на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (виж т. 4.4) Използването на ACE инхибитори е противопоказано по време на втория и третия триместър на бременността (виж т. 4.3 и т. 4.4).

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенност след приемане на ACE инхибитори по време на първия триместър на бременността не са категорични; леко повишаване на риска обаче, не може да бъде изключено. Освен ако продължителното лечение с ACE инхибитор не се определя като жизненоважно, лечението на пациентки, планиращи бременност трябва да бъде сменено с алтернативни анти-хипертонични средства с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се преустанови, и ако е целесъобразно, да се започне алтернативна терапия

Установено е, че прилагането на терапия с ACE инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността може да причини фетоинтоксикация (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална интоксикация (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия).

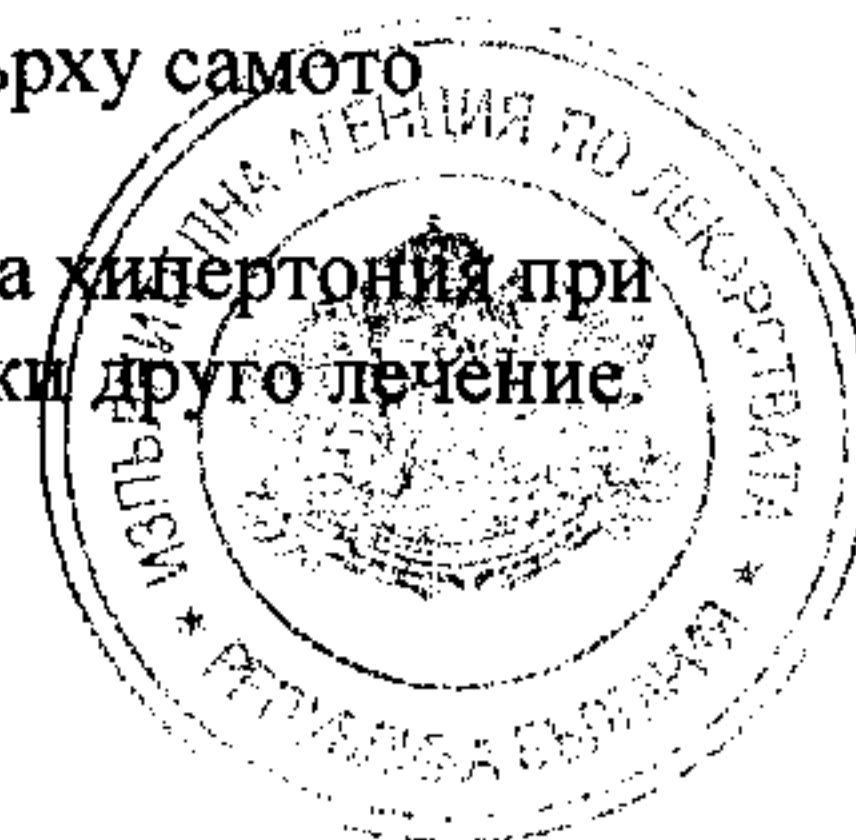
(Виж т. 5.3). Ако включването на ACE инхибитора започне през втория триместър от бременността, препоръчва се да се проведе ултразвуково изследване на бъбреците и черепа. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се поставят под строго наблюдение за евентуална хипотония (виж т. 4.3 и т. 4.4).

Емпиричните данни за прилагане на hydrochlorthiazide по време на бременност, особено през първия триместър са ограничени. Изследванията върху животни са недостатъчни.

Hydrochlorthiazide преминава през плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на hydrochlorthiazide, неговото прилагане по време на втория и третия триместър на бременността може да доведе до фето-плацентна перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктерус, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Hydrochlorthiazide не трябва да се използва за гестационен едем, гестационна хипертония или прееклампися поради риск от намален обем на плазмата и плацентна хиперперфузия без да бъде оказан благоприятен ефект върху самото заболяване.

Hydrochlorthiazide не трябва да се прилага за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.



Кърмене:

Поради недостатъчната налична информация за употребата на ramipril по време на кърмене (виж т. 5.2) Hartil НСТ не се препоръчва, а трябва да се изберат алтернативни терапии с по-добри профили на безопасност спрямо кърменето, особено при новородени или преждевременно родени кърмачета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои неблагоприятни ефекти (например симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяност) могат да нарушат способността на пациента да се концентрира и да реагира и поради това представляват риск при ситуации, в които подобни способности са от особено значение (например шофиране или работа с машина).

Това може да настъпи особено в началото на лечението или при смяна на други препарати. След първата доза или последващите увеличавания на дозата не е препоръчително да се шофира или да се работи с машини в продължение на няколко часа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на ramipril + hydrochlorothiazide включва нежелани реакции, настъпващи в контекста на хипотония и/или загуба на течности поради повишена степен на диуреза. Активното вещество на ramipril може да предизвика упорита, суха кашлица, а активното вещество на hydrochlorothiazide може да доведе до влошаване на глюкозия и липиден метаболизъм, както и метаболизма на пикочната киселина. Двете активни вещества имат противоположни ефекти върху плазмения калий. Сериозните неблагоприятни реакции включват ангиоедем или анафилактична реакция, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, остри кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Честотата на нежеланите реакции се определя на базата на следната класификация: 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 ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни).

В рамките на всяка честотна група, нежеланите реакции се изразяват с прогресивно намаляваща сериозност.

Чести:	Нечести:	Много редки:	С неизвестна честота:
Сърдечни нарушения	Миокардна исхемия, в това число ангина пекторис, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем		Миокарден инфаркт



Нарушения на кръвоносната и лимфната система

Намален брой левкоцити, намален брой еритроцити, намалена стойност на хемоглобина, хемолитична анемия, намален брой тромбоцити

Увреждане на костния мозък неутропения, в това число агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия Хемоконцентрация в контекста на загуба на течности

Нарушения на нервната система

Главоболие, замаяност

Световъртеж, парестезия, тремор, нарушение на равновесието, усещане за парене, нарушение или загуба на вкусовите възприятия

Церебрална исхемия, в това число исхемичен инсулт или преходен исхемичен пристъп, увреждане на психомоторните умения, паросмия

Нарушения на окото

Зрителни нарушения, включително замъглено зрение, конюктивит

Ксантопсия, намалена лакримация вследствие на hydrochlorthiazide

Нарушения на ухото и лабиринта
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения

Непродуктивна, дразнеща кашлица, бронхит

Шум в ушите

Синузит, диспнея, назална конгестия

Слухови нарушения

Бронхоспазъм, включително потенциране на съществуваща астма

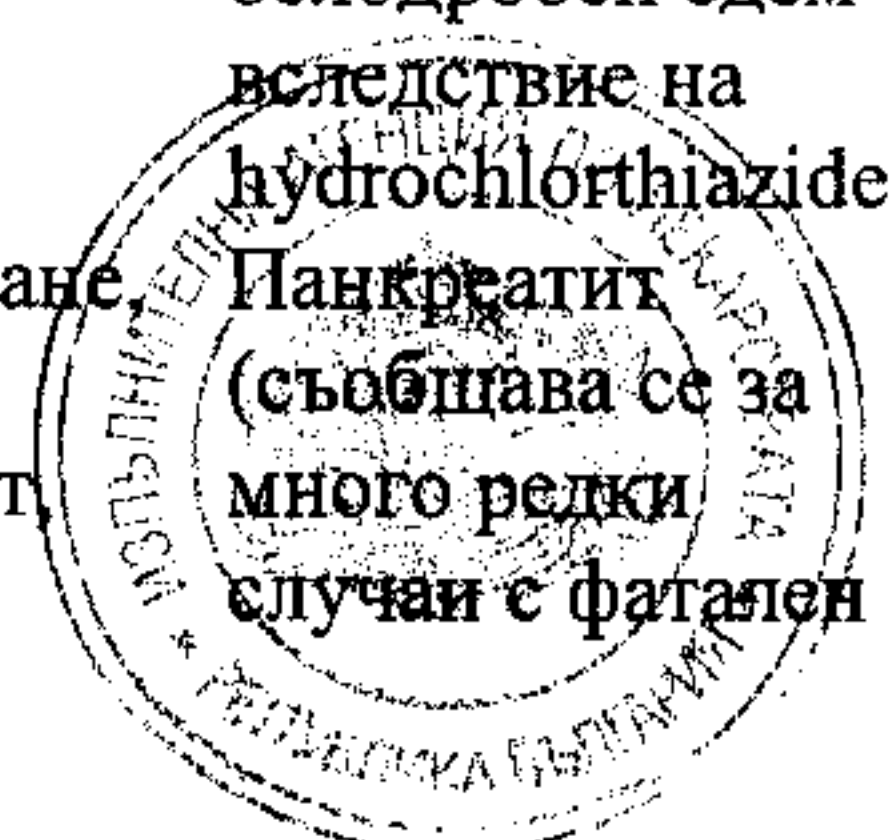
Алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен едем вследствие на hydrochlorthiazide

Стомашно-чревни нарушения

Гастроинтестинално възпаление, нарушения в

Повръщане, афтозен стоматит, глосит,

Панкреатит (съобщава се за много редки случаи с фатален



храносмилането, диария, изход при ACE
стомашен болка в инхибитори),
дискомфорт, горната част увеличаване на
диспепсия, на корема, панкреасните
гастрит, гадене, сухота в ензими,
запек устата ангиоедем на
тънките черва

Гингивит
вследствие на
hydrochlorthiazide
Сиалоаденит
вследствие на
hydrochlorthiazide

Нарушения на
бъбреците и
пикочните
пътища

Бъбречно
увреждане, в
това число остра
бъбречна
недостатъчност,
увеличено
отделяне на
урина,
повишаване на
кръвната урея,
повишаване на
креатинина в
кръвта
Влошаване на
съществуваща
протеинурия
Интерстициален
нефрит
вследствие на
hydrochlorthiazide

Нарушения на
кожата и
подкожните
тъкани

Ангиоедем като
в изключителни
случаи
обструкцията на
респираторните
пътища
вследствие на
ангиоедема
може да има
фатален изход;
псориазиподо-
бен дерматит,
хиперхидроза,
обрив, особено
макуло-
папуларен,
прурит, косопад
Токсична
епидермална
некролиза,
синдром на
Стивънс-
Джонсън,
полиморфна
еритема,
пемфигус,
влошаване на
съществуващ
псориазис,
ексфолиативен
дерматит,
фотосенсибили-
зация, ониклоза,
пемфигоидна или
подобна на
лишеи екзантема,
уртикария

Системен лупус
еритематозус
вследствие на
hydrochlorthiazide



Нарушения на мускулоскелетната и съединителната тъкан

Миалгия

Артралгия, мускулни спазми

Мускулна слабост, костно-мускулна скованост, тетания вследствие на Hydrochlorthiazid e

Нарушения в метаболизма и храненето

Неадекватен контрол на захарния диабет, намален глюкозен толеранс, повишаване на кръвната захар, пикочната киселина в кръвта, влошаване на съществуваща подагра, увеличаване на холестерола и/или триглицеридите в кръвта вследствие на hydrochlorthiazide

Анорексия, намален апетит

Намаляване на нивото на калия в кръвта, жажда, вследствие на hydrochlorthiazide

Калия в кръвта се повишава вследствие на ramipril

Намаляване на натрия в кръвта

Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, обезводняване вследствие на hydrochlorthiazide

Съдови нарушения

Хипотония, намаляване на ортостатичното кръвно налягане, синкоп, хиперемия

Тромбоза в контекста на тежка загуба на течности, съдова стеноза, хипоперфузия, синдром на Рейно, васкулит

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Умора, астения

Болка в гръдния кош, пирексия

Нарушения на имунната система

Анафилактични или анафилактоидни



Хепатобили-
арни
нарушения

Холестатичен
или цитолитичен
хепатит
(изключително
рядко се
съобщава за
фатален изход),
повишаване на
чернодробния
ензим и/или
билирубина

реакции или към
ramipril или
анафилактична
реакция към
hydrochlorthiazide,
увеличаване на
антинуклеарните
антитела
Остра
чернодробна
недостатъчност,
холестатична
жълтеница,
хепатоцелуларно
увреждане

Нарушения на
репродукти-
вната
система и
млечната
жлеза

Преходна
еректилна
импотентност

Намалено
либидо,
гинекомастия

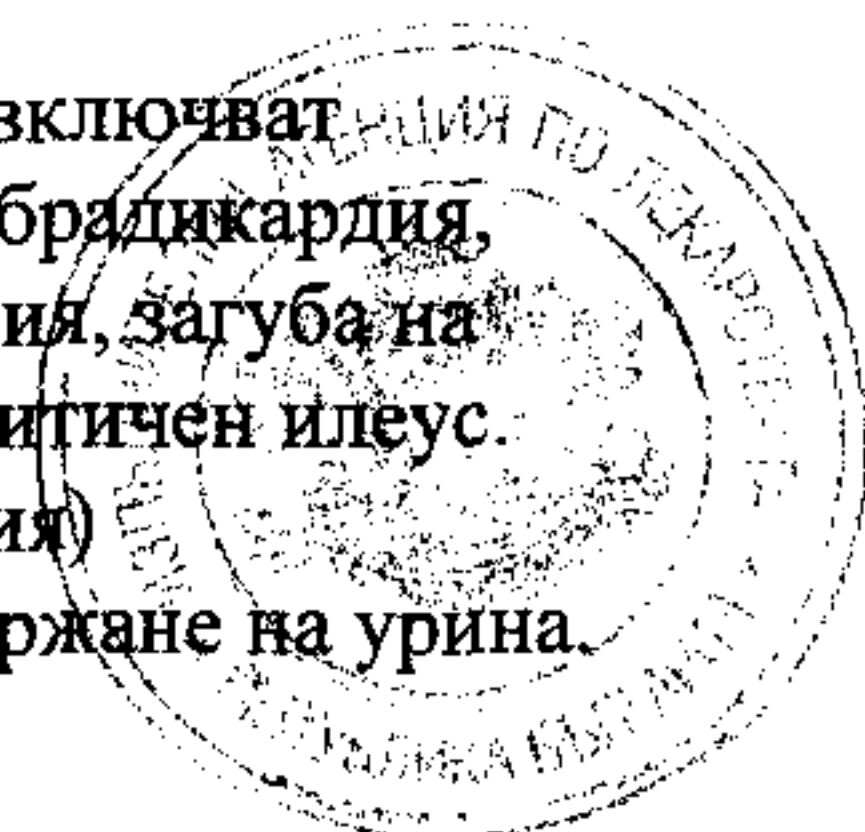
Психиатрични
нарушения

Депресивно
настроение,
апатия,
тревожност,
нервност,
нарушения на
съня, в това
число сънливост

Състояние на
обърканост,
безпокойство,
нарушена
концентрация

4.9 Предозиране

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори може да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок) брадикардия, електролитни смущения, бъбречна недостатъчност, сърдечна аритмия, загуба на съзнание, в това число кома, церебрални конвулсии, пареза и паралитичен илеус. При предразположени пациенти (например простатична хиперплазия) предозирането на hydrochlorthiazide може да предизвика остро задържане на урина.



Пациентът трябва да бъде поставен под строго медицинско наблюдение, като лечението следва да бъде симптоматично и поддържащо. Препоръчваните мерки включват първична дезинтоксикация (стомашна промивка, включване на абсорбиращи лекарства) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително включване на алфа 1 адренергични агонисти или включване на ангиотензин II (ангиотензинамид). Ramiprilat активният метаболит на ramipril не се изчиства добре от общото кръвообръщение чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ramipril и диуретици, АТС код: C09BA05

Механизъм на действие

Ramipril

Ramiprilate, активният метаболит на продукта ramipril, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин конвертиращ ензим, кининаза II). Този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активния вазоконстриктор ангиотензин II в плазмата и тъканите, както и разграждането на активния вазодилатор брадикинин. Намаленото образуване на ангиотензин II и инхибирането на остатъци от брадикинин водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II също така стимулира освобождаването на алдостерон, ramiprilate предизвиква намаляване на освобождаването на алдостерон.

Средностатистическото реагиране на монотерапия с ACE инхибитор е по-слабо при чернокожи хипертоници (от Афро-карибски произход) (по традиция, хипертонични пациенти с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертоничното действие на тиазидните диуретици не е напълно познат. Той инхибира реабсорбцията на натрий и хлор в дисталните тубули. Увеличената бъбречна екскреция на тези йони се съпровожда от увеличена екскреция на урина от бъбреците (в резултат на осмотично свързване с вода). Повишава се екскрецията на магнезий и калий, а екскрецията на пикочната киселина се понижава. Възможните механизми на антихипертонично действие на hydrochlorothiazide биха могли да включват: модифицирането на натриевия баланс, намаляването на извънклетъчната вода и обема на плазмата, промяна на реналната васкуларна резистентност, както и намалената реакция към норепинефрин и ангиотензин II.

Фармакодинамично действие

Ramipril

Включването на ramipril предизвиква изразено намаляване на периферната артериална резистентност. По принцип, не се наблюдават основни промени в



реналния плазмен поток и скоростта на гломерулната филтрация. Включването на ramipril при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно ускоряване на сърдечния ритъм. При повечето пациенти антихипертоничното действие на еднократна доза започва да се проявява до 1-2 часа след перорален прием. Максималното действие на еднократна доза обикновено се достига 3-6 часа след приема.

Противохипертоничния ефект на еднократна доза обикновено е с продължителност 24 часа.

Максималният антихипертоничен ефект на продължително лечение с ramipril обикновено се проявява след 3—4 седмици. Доказано е че антихипертоничния ефект се запазва при дългосрочна терапия в продължение на 2 години.

При внезапно прекратяване на приема, ramipril не предизвиква бързо и прекомерно обратен ефект на повишение на кръвното налягане.

Hydrochlorothiazide

При приемането на hydrochlorothiazide, диурезата настъпва до 2 часа, а пиковият ефект се постига за около 4 часа, като действието продължава приблизително между 6 и 12 часа.

Настъпването на антихипертензивното действие е след 3 до 4 дни и може да продължи до една седмица след прекъсване на терапията.

Ефектът на понижаване на кръвното налягане се съпровожда от леко увеличение на скоростта на гломерулна филтрация, на бъбречното съдово налягане и активността на плазмения ренин.

Съвместно включване на ramipril-hydrochlorothiazide

При клинични изпитвания, комбинацията води до по-голямо понижаване на кръвното налягане, отколкото при отделното включване на продуктите. Съществува тедненция, вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съвместното включване на ramipril и hydrochlorothiazide да неутрализира загубата на калий, свързвана с тези диуретици. Комбинацията на ACE инхибитор с тиазиден диуретик води до синергистичен ефект и намалява риска от хипокалиемия, който съществува при приемане само на диуретик.

5.2 Фармакокинетични свойства

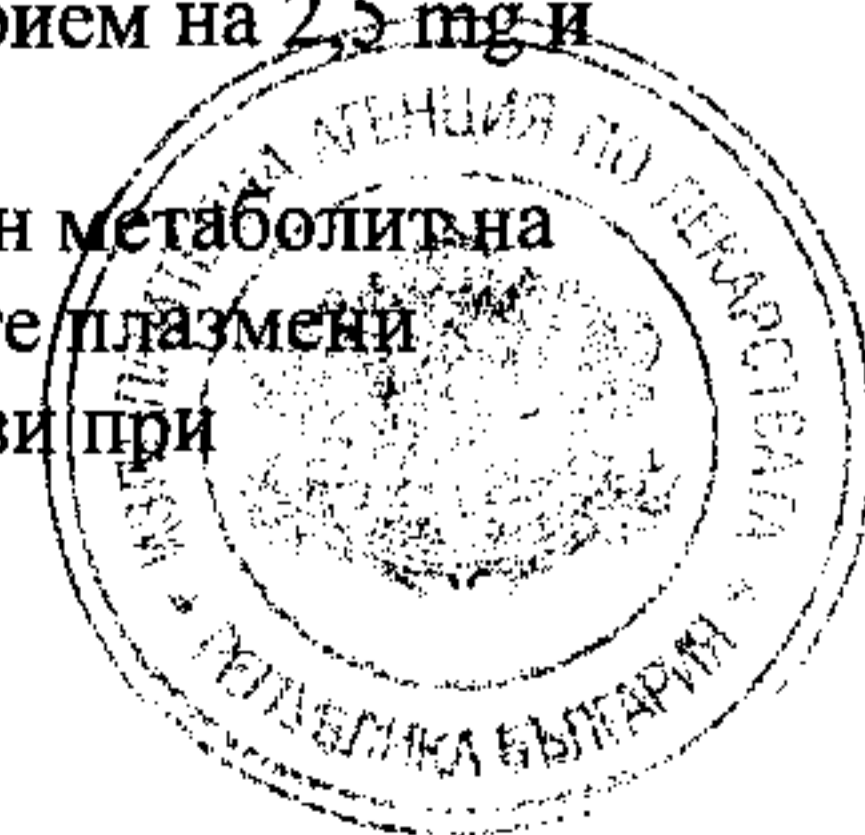
Фармакокинетика и метаболизъм

Ramipril

Абсорбция

След перорален прием, ramipril бързо се абсорбира от стомашночревния тракт, като пиковите плазмени концентрации се достигат до един час. На базата на възстановяването на уринарната функция, степента на абсорбиране е най-малко 56 % и не се влияе значително от наличието на храна в гастроинтестиналния тракт. Бионаличността на активния метаболит ramiprilat след перорален прием на 2,5 mg и 5 mg ramipril е 45 %.

Пиковите плазмени концентрации на ramiprilat, единствения активен метаболит на ramipril се достигат 2-4 часа след приемането на ramipril. Стабилните плазмени концентрации на ramiprilat след приемане на еднократни дневни дози при



Обичайното включване на ramipril се достигат приблизително на четвъртия ден от лечението.

Разпределение

Свързването със серумните протеини на ramipril е около 73 % , а това на ramiprilat – около 56%.

Метаболизъм

Ramipril се метаболизира почти напълно до ramiprilat и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкурониди на ramipril и ramiprilat.

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно чрез бъбреците. Плазмените концентрации спадат в рамките на няколко фази. Поради здравето си, наситено свързване с ACE и бавната дисоциация от ензима, ramiprilat се отличава с продължителна фаза на окончателно елиминиране при много ниски плазмени концентрации. След няколко еднократни дневни дози ramipril, ефективният полуживот на концентрациите на ramiprilat е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за дозите от 1,25-2,5 mg. Разликата е свързана с наситената способност на ензима да се свързва с ramiprilat. Еднократна орална доза ramipril не води до установимо наличие на ramipril и неговите метаболити в майчиното мляко. Ефектът от многократни дози обаче, не е известен.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (виж т. 4.2).

Бъбречната екскреция на ramiprilat е намалена при пациенти с увредена бъбречна функция и реналният клирънс на ramiprilat е в пропорционално съотношение с креатининовия клирънс. Резултатът е повишени плаземни концентрации на ramiprilat, които спадат по-бавно, отколкото при хора с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (виж т. 4.2).

При пациенти с увредена чернодробна функция, метаболизмът на ramipril до ramiprilat се забавя поради намалената активност на чернодробните естерази, а плазмените нива на ramipril при такива пациенти се повишават. Пиковите концентрации на ramiprilat при подобни пациенти обаче, не се различават от наблюдаваните при пациенти с нормална чернодробна функция.

Кърмене

Една еднократна перорална доза ramipril от 10 mg не достига нива, които да могат да бъдат открити в майчиното мляко. Ефектът от многократни дози обаче, не е известен.

Hydrochlorothiazide:

Абсорбция

След перорален прием около 70 % от hydrochlorothiazide се абсорбира от стомашночревния тракт. Върховите плазмени концентрации на hydrochlorothiazide се достигат в рамките на 1,5 до 5 часа.

Разпределение

Свързването на hydrochlorothiazide с плазмените протеини е 40 %.



Метаболизъм

Hydrochlorothiazide подлежи на незначителен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Hydrochlorothiazide се елиминира почти напълно (> 95 %) в непроменена форма през бъбреците; 50 до 70 % от еднократна перорална доза се елиминират в рамките на 24 часа. Елиминационният полуживот е от 5 до 6 часа.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (виж т. 4.2).

Бъбречната екскреция на hydrochlorothiazide е намалена при пациенти с увредена бъбречна функция и реналният клирънс на hydrochlorothiazide е в пропорционално съотношение с креатининовия клирънс. Това води до повишените плазмени концентрации на hydrochlorothiazide, които спадат по-бавно отколкото при хора с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (виж т. 4.2).

При пациенти с чернодробна цироза, фармакокинетиката на hydrochlorothiazide не се изменя в значителна степен. Фармакокинетиката на hydrochlorothiazide не е изучавана при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Ramipril и Hydrochlorothiazide

Съвместното включване на ramipril и hydrochlorothiazide не засяга тяхната бионаличност. Комбинираният продукт може да се счиат за биеквивалент на продуктите, съдържащи отделните компоненти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове и мишки комбинацията от ramipril и hydrochlorothiazide не се отличава с висока степен на токсичност до 10,000 mg/kg. Проучвания на включването на многократни дози при плъхове и маймуни показва единствено нарушения на електролитния баланс.

Не са провеждани проучвания за мутагенност и карциногенност по отношение на комбинацията, тъй като изследванията на отделните компоненти не показват подобен риск.

Проучванията на влиянието върху репродуктивната способност, провеждани върху плъхове и зайци показват, че комбинацията е до известна степен по-токсична от всеки от компонентите поотделно, но в никое от проучванията не са регистрирани данни за тератогенен ефект от комбинацията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактозен монохидрат
Хипромелоза (E 464)
Кросповидон (E 1202)
Целулоза микрокристална
Натриев стеарилфумарат



6.2 Несъвместимост

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер от PVC / PCTFE / алуминиево фолио,
съдържащ 7, 10, 14, 20, 28, 50, 98, 100, 2x14, 300 (10 x 30) таблетки.
Не всички опаковки ще бъдат пускани на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hartil® НСТ 2,5/12,5 mg tablets 2007 0095
Hartil® НСТ 5/25 mg tablets 2007 0096

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hartil® НСТ 2,5/12,5 mg tablets II-0763/09.10.2007 г.
Hartil® НСТ 5/25 mg tablets II-0764/09.10.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

28 март 2009 г.

