

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

## 1. Търговско име на лекарствения продукт

RamiHEXAL® comp

/РамиХЕКСАЛ® комп/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-11864/16.10.05

## 2. Количествен и качествен състав:

1 таблетка съдържа 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide.

За помощните вещества виж т. 6.1.

684/25.10.05 *Мех*

## 3. Лекарствена форма:

Таблетки – бели, елипсовидни, плоски, с делителна черта и щампа от едната страна „R 30”

## 4. Клинични данни:

### 4.1. Показания:

Есенциална хипертония при пациенти, при които кръвното налягане не може да бъде понижено достатъчно с ramipril, приложен самостоятелно.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение:

#### Възрастни:

Приложението на фиксираната комбинация RamiHEXAL® comp се препоръчва само след индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. Дозата може да се повишава през интервали най-малко от 3 седмици. Обичайната поддържаща доза е 2,5 mg ramipril и 12,5 mg hydrochlorothiazide, приложени сутрин. Максималната доза е 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide.

#### Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти в напреднала възраст и пациенти с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min индивидуалните дози на отделните компоненти ramipril и hydrochlorothiazide трябва да бъдат титрирани особено внимателно преди започване на терапия с RamiHEXAL® comp.

Дозата на RamiHEXAL® comp трябва да бъде възможно най-ниската. Продуктът е противопоказан при пациенти с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> телесна повърхност)(виж т.4.3).

#### Нарушена чернодробна функция:

При пациенти с лека до умерено нарушена чернодробна функция дозата на ramipril трябва да бъде титрирана преди преминаване към RamiHEXAL® comp.



RamiHEXAL® comp не трябва да се прилага при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция и/или холестаза (виж т.4.3).

#### *Деца:*

Не се препоръчва приложение на RamiHEXAL® comp при деца, тъй като сигурността и безопасността на приложение не са установени.

#### **Начин и продължителност на приложение**

RamiHEXAL® comp трябва да се приема като еднократна доза сутрин преди, по време или след хранене.

Таблетките трябва да се приемат цели, без да се чупят.

#### **4.3. Противопоказания:**

RamiHEXAL® comp не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към ramipril, други ACE-инхибитори, тиазиди и други сулфонамиди или към някое от помощните вещества
- ангионевротичен едем в анамнезата, свързан с лечение с ACE-инхибитори, или наследствен идиопатичен ангиоедем
- тежка бъбречна дисфункция (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> телесна повърхност) или анурия
- тежка чернодробна дисфункция и/или холестаза
- бременност и кърмене (виж т. 4.6)
- стеноза на бъбречните артерии (билатерална или унилатерална при пациенти с един бъбрек)
- диализа или хемофилтрация чрез отрицателно заредени високопропускливи мембрани (напр. AN 69)
- LDL-афереза
- десенсибилизираща терапия
- декомпенсирана сърдечна недостатъчност (NYHA IV)
- първичен хипералдостеронизъм
- състояние след бъбречна трансплантация
- хемодинамично значима стеноза на аортната или митрална клапа или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- клинично значими нарушения на електролитния баланс (хиперкалциемия, хипонатриемия, хипокалиемия)

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

##### *Хипотония*

Ramipril може да предизвика значителен спад на кръвното налягане, особено след прием на първата доза. Това се наблюдава рядко при неусложнена хипертония, но може да се наблюдава при пациенти с дефицит на течности, в резултат на



лечение с диуретици, ограничена на сол диета, диализа, диария, повръщане или тежка хипотония. Това се наблюдава по-често при пациенти на лечение с високи дози бримкови диуретици, пациенти с хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. Лечението с други диуретици трябва да бъде прекъснато преди започване на терапия с RamiHEXAL® comp, тъй като продуктът съдържа hydrochlorothiazide.

При пациенти, на които съдовият тонус и бъбречната функция зависят в значителна степен от ренин-ангиотензиновата система (напр. пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или други подлежащи бъбречни заболявания, включително стеноза на бъбречната артерия), при едновременно лечение с други продукти, които повлияват тази система, се наблюдава остър спад на кръвното налягане, азотемия, олигурия или (рядко) бъбречно нарушение.

Значителният спад в кръвното налягане при пациенти с исхемична сърдечна болест или атеросклероза може да причини инфаркт на миокарда или инсулт. Ако възникне хипотония, трябва да се приложи стандартното лечение. Пациентът трябва да се постави в легнало положение и може да се наложи интравенозно приложение на физиологичен разтвор на натриев хлорид.

При пациенти, изложени на висок риск от хипотония, трябва да се проследява кръвното налягане 8 часа след първото приложение и след всяко повишаване на дозата.

#### *Първичен алдостеронизъм (болест на Conn)*

Приложението на RamiHEXAL® comp е противопоказано при пациенти с първичен хипералдостеронизъм, тъй като тези пациенти не реагират на антихипертензивни продукти чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система.

#### *Нарушена бъбречна функция/бъбречна трансплантация*

Прегледът на пациенти с хипертония винаги трябва да включва определяне на бъбречната функция преди започване на лечение с RamiHEXAL® comp.

При пациенти с нарушена бъбречна функция се предпочитат бримкови диуретици пред тиазиди. Ако RamiHEXAL® comp се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично определяне на калий, креатинин и урея. Няма данни за употребата на продукта при пациенти, на които наскоро е извършена бъбречна трансплантация.

Може да се наблюдава протеинурия по време на лечение с ramipril, особено при пациенти със съществуващо бъбречно нарушение и при високи дози ramipril.



### *Стеноза на бъбречните артерии*

RamiHEXAL® comp е противопоказан при стеноза на бъбречните артерии. ACE-инхибиторите могат да повишат серумния креатинин и концентрацията на урея в кръвта при пациенти с билатерална или унилатерална (при пациенти с един бъбрек) стеноза на бъбречните артерии. Ако има съмнения за стеноза на бъбречните артерии, трябва да се направи рентгенография преди започване на лечението.

### *Аортна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия*

RamiHEXAL® comp трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия и други състояния, свързани с тези заболявания. При тежки състояния RamiHEXAL® comp не трябва да се прилага.

### *Тежка сърдечна недостатъчност*

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас IV) лечението трябва да се осъществи под строг лекарски контрол и ниска начална доза.

### *Ангиоедем*

При пациенти, приемащи ramipril, особено през първите седмици на лечението, може да се наблюдава ангиоедем на лице, крайници, устни, лигавици, език, глотис и/или ларинкс. Рядко се наблюдава при продължително лечение. Ако се наблюдава ангиоедем, терапията трябва да бъде прекъсната незабавно и заменена с друго лечение, което не включва ACE-инхибитори.

Ангионевротичният едем на езика, глотиса и/или ларинкса може да бъде фатален. Незабавно трябва да бъдат предприети спешни мерки, включващи s.c. епинефрин (адреналин) разтвор 1:1000 (0,3-0,5 ml) или бавна i.v. инфузия (1 mg/ml, спазвайки инструкциите за разреждане!), при ЕКГ мониториране и проследяване на кръвното налягане. Пациентът трябва да бъде хоспитализиран и наблюдаван 12-24 часа и не трябва да бъде изписван до пълното отшумяване на симптомите.

### *Диализа*

По време на лечение с RamiHEXAL® comp трябва да се избягва диализа или хемофилтрация с poly(acrylonitrile-co-sodium-2-methallyl sulphonate) високопропускливи мембрани (напр. "AN 69"). Ако е наложително извършването на спешна диализа или хемофилтрация, ACE-инхибиторът трябва временно да се замени с друг антихипертензивен продукт или трябва да се използват други видове хемодиализни мембрани.



### *LDL-афереза и десенсибилизация*

Ако се прилагат АСЕ-инхибитори едновременно с LDL-афереза (LDL - липопротеини с ниска плътност) с декстран сулфат, могат да се наблюдават животозастрашаващи анафилактични реакции.

Ако се прилагат АСЕ-инхибитори едновременно с десенсибилизираща терапия срещу отрова от насекоми (напр. пчела или оса), съществува риск от анафилактични реакции (напр. спад в кръвното налягане, диспнея, повръщане и кожни алергични реакции).

Ако се налага извършване на LDL-афереза или десенсибилизираща терапия срещу отрова от насекоми, АСЕ-инхибиторът трябва временно да се замени с друг антихипертензивен продукт.

### *Свръхчувствителност, анафилактични реакции*

При пациенти, приемащи тиазиди, могат да се наблюдават реакции на свръхчувствителност с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Докладвано е влошаване или активиране на системен лупус еритематозус при терапия с тиазиди.

RamiHEXAL® comp може да се прилага само след много внимателна оценка на съотношението полза/риск, при регулярно мониториране на важните клинични и лабораторни параметри при следните случаи:

- нарушени имунни реакции или колагенози (напр. лупус еритематозус, склеродермия)
- едновременно лечение с лекарствени продукти, потискащи имунните реакции (напр. кортикостероиди, цитостатици, антимаболити), алопуринол, прокаинамид или литий
- подагра

### *Нарушена чернодробна функция*

Тиазидите трябва да се прилагат внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция или напреднало чернодробно заболяване, тъй като промените в баланса на течности и електролити могат да причинят чернодробна кома.

### *Електролитен дисбаланс*

Трябва да се извършват регулярни изследвания на електролитите. Тиазидите, включително hydrochlorothiazide, могат да нарушат баланса на течности и електролити (хиперкалциемия, хипокалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза).

Тиазидните диуретици могат да понижат калциевата екскреция чрез урината и да причинят леко повишаване на калциевата концентрация в серума.



Изявена хиперкалциемия може да бъде признак на скрита хиперфункция на паратиреоидните жлези. Приемът на тиазиди трябва да се прекъсне преди извършване на тестове за тиреоидна функция.

При тиазидите най-големият риск е хипокалиемия. Този риск трябва да се има предвид при някои популации пациенти (пациенти в напреднала възраст с или без недोхранване, циротични пациенти с едем и асцит, сърдечно болни и пациенти със сърдечна недостатъчност) и при пациенти, приемащи едновременно кортикостероиди или адреностероидотропен хормон (АСТН). Серумният калий трябва да се определя преди започване на лечението, след една седмица и след това през регулярни интервали от време. Едновременното приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солени заместители и/или други лекарствени продукти, повлияващи нивата на калий в кръвта (напр. хепарин натрий), могат да повишат калиевите нива в кръвта.

При пациенти с удължен QT-интервал, в резултат на идиопатия или употребата на лекарствен продукт, хипокалиемията и брадикардията са рискови фактори, които могат да причинят тахикардия "torsade de pointes". Поради тази причина серумните нива на калий трябва да се проследяват през регулярни интервали от време.

#### *Метаболизъм и ендокринна система*

Лечението с тиазидни диуретици може да потисне глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетните продукти, включително инсулин. По време на лечение с тиазиди латентният диабет може да се манифестира. Наблюдавани са повишени нива на холестерол и триглицериди по време на лечение с тиазиди, но не са докладвани такива ефекти при дози от 12,5 mg.

Тиазидните диуретици повишават концентрацията на пикочна киселина в кръвта и могат да причинят подагра при чувствителни пациенти.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Реакцията към ACE-инхибитори може да бъде повишена при пациенти в напреднала възраст. Началната доза трябва да бъде ниска (виж 4.2). Препоръчва се проследяване на бъбречната функция преди започване на терапия.

#### *Деца*

RamiHEXAL® comp не се препоръчва при деца



### *Операция/анестезия*

Ramipril може да причини хипотония и хипотоничен шок при пациенти, подлежащи на голяма операция и които са под упойка, в резултат на потенциране на хипотоничния ефект на анестетиците. Подходящо лечение в тези случаи е преливане на течности. Тиазидите могат да понижат артериалната реакция към норадреналин. При спешни операции дозите при премедикация и на анестетика трябва да се понижат. Тиазидите могат да усилят реакцията към тубокурарин. Ако е възможно, преди операция, лечението с RamiHEXAL® comp трябва да се прекъсне, в противен случай е необходимо специално внимание за третиране на обструкция на потока от лявата камера.

### *Неутропения/агранулоцитоза*

Докладвани са неутропения, анемия и тромбоцитопения при приложение на ramipril. Рискът от неутропения е зависим от дозата и е свързан с нарушена бъбречна функция, особено ако това е свързано с колагенози, като системен лупус еритематозус, склеродермия и лечение с имunosупресанти. Неутропенията е обратима при прекратяване на лечението с ramipril.

При тиазиди са наблюдавани левкопения, агранулоцитоза, тромбоцитопения и апластична анемия.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия:**

Описани са следните взаимодействия между RamiHEXAL® comp, други ACE-инхибитори или продукти, съдържащи hydrochlorothiazide при едновременно приложение с:

#### Натриев хлорид

Понижаване хипотензивния ефект на RamiHEXAL® comp.

Антихипертензивни продукти (напр. други диуретици, бета-адренергични блокери), нитрати, вазодилататори, барбитурати, фенотиазини, трициклически антидепресанти и алкохол

Засилване на антихипертензивния ефект на RamiHEXAL® comp.

Аналгетици, противовъзпалителни (напр. производни на салициловата киселина, индометацин)

Възможно е понижаване на антихипертензивния ефект на RamiHEXAL® comp. Може да възникне хиперкалиемия. Възможно е да се провокира остра бъбречна недостатъчност, особено при хиповолемия.



Приложение на високи дози салицилати

Hydrochlorothiazide може да засили токсичните ефекти на салицилатите върху ЦНС.

Калий, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, амилорид, триамтерен) и други лекарствени продукти, които могат да повишат концентрацията на калий в серума (напр. хепарин натрий)

При едновременно приложение с тези продукти ramipril може да предизвика значително повишаване на калиевите концентрации в серума.

Литий

Може да се наблюдава повишаване на серумните концентрации на литий (необходимо е регулярно мониториране) и потенциране на неговите кардио- и невротоксични ефекти.

Алкохол

RamiHEXAL® comp може да потенцира ефекта на алкохола. Едновременното приложение може да влоши ортостатичната хипотония.

Дигиталисови гликозиди и антиаритмични продукти, които могат да причинят "torsade de pointes" тахикардия

Нежеланите реакции (засилване на кардиотоксичните ефекти) на дигиталисовите гликозиди и антиаритмичните продукти могат да бъдат засилени при предварително съществуващ дефицит на калий и/или магнезий.

Перорални антидиабетни продукти (напр. сулфонамиди/ бигванидинови производни като metformin), инсулин

Hydrochlorothiazide може да понижи или ramipril да повиши техния хипогликемичен ефект.

Калий-губещи диуретици (напр. furosemid), глюкокортикоиди, АСТН, carbenoxolone, amphotericin B, Penicillin G, салицилати и злоупотреба с лаксативи

Hydrochlorothiazide засилва загубата на калий.

Glycyrrhiza glabra

Glycyrrhiza glabra може да предизвика загуба на калий и магнезий.

Имуносупресанти, системни кортикостероиди, procainamide, alloriginol и други продукти, повлияващи броя на кръвните клетки  
Понижен брой левкоцити в кръвта, левкопения





Лекарствени продукти за лечение на подагра (напр. allopurinol, benzbromarone)

Hydrochlorothiazide повишава концентрацията на пикочна киселина в кръвта, поради което трябва да се повишат дозите на лекарствените продукти, прилагани за лечение на подагра (виж т 4.4).

Цитостатици (напр. cyclophosphamide, fluorouracil, methotrexate)

Hydrochlorothiazide понижава бъбречната екскреция на тези цитостатици, при което се повишава костно-мозъчната им токсичност (особено гранулоцитопения).

Methyldopa

Съобщена е хемолиза, в резултат на образуване на антитела срещу активната субстанция hydrochlorothiazide.

Хипнотици, наркотици, анестетици

Влошаване на (ортостатична) хипотония (анестезиологът трябва да бъде информиран за лечение с RamiHEXAL® comp, виж т. 4.4).

Конкурентни нервно-мускулни блокери (напр. tubocurarine)

Hydrochlorothiazide може да засили или удължи ефекта на мускулните релаксанти.

Симпатикомиметици

Ефектът на катехоламините (напр. адреналин) може да бъде понижен.

Cholestyramine и colestipol

Понижена абсорбция на hydrochlorothiazide.

RamiHEXAL® comp трябва да се прилага 1 час преди или 4 часа след прием на cholestyramine и colestipol.

Калциеви добавки, витамин D

В резултат на понижена екскреция съществува риск от хипокалциемия при пациенти, които приемат едновременно тиазиди и калциеви соли/витамин D (калциевите нива трябва да се проследяват).

Контрастни продукти, съдържащи йод

Съществува повишен риск от бъбречна недостатъчност, особено при високи дози от контрастни продукти, съдържащи йод.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

RamiHEXAL® comp е противопоказан при бременност.



Ако се планира или установи бременност, трябва да се премине към лечение с друг продукт. Не са провеждани контролирани проучвания с ACE-инхибитори при хора, но при ограничените случаи на прием през първия триместър не са наблюдавани малформации.

Продължителната употреба на ramipril през втория и третия триместър има токсични ефекти върху фетуса (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, черепни деформации) и новородените (неонатална бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия).

Hydrochlorothiazide може да понижи плазменния обем и маточно/плацентна перфузия. При продължително приложение през третия триместър от бременността hydrochlorothiazide може да причини исхемия на плацентата/фетуса и риск от потискане на растежа. Рядко са докладвани хипогликемия и тромбоцитопения при новородени, свързани с проведено лечение непосредствено преди раждане.

Общо тиазидните диуретици трябва да се избягват по време на бременност и да не се прилагат за лечение на физиологичен оток при бременност.

#### *Кърмене*

RamiHEXAL® comp е противопоказан при кърмене.

Ramipril и hydrochlorothiazide преминават в майчиното мляко. Приемането на тиазиди по време на лактация от кърмещи майки е било свързано с потискане на млечната секреция и хипокалиемия. Съществува риск от реакции на свръхчувствителност към сулфонамиди и керниктер. Ефектът върху кърмещото дете е неизвестен.

Трябва да се прецени дали да се продължи кърменето или да се прекъсне лечението, като се вземе предвид важността на лечението за майката и риска от сериозни нежелани лекарствени реакции на двете субстанции при кърменето дете

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

RamiHEXAL® comp оказва лек до умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Индивидуално различните реакции могат да нарушат способността за шофиране и работа с машини и в нестабилно положение. Това се отнася особено в началото на лечението, след повишаване на дозата или промяна на продукта, както и в комбинация с алкохол.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции по време на терапия с ACE-инхибитори, ramipril или hydrochlorothiazide:

Наблюдавана е тежка хипотония след започване на лечение или повишаване на дозата. Това се наблюдава при някои рискови групи (виж т. 4.4). Могат да се наблюдават симптоми като замайване, отпадналост, замъглено виждане, рядко със загуба на съзнание (синкоп). Докладвани са отделни случаи на тахикардия, палпитации, аритмии, ангина пекторис, миокарден инфаркт, тежка хипотония и шок, преходни исхемични пристъпи и мозъчни кръвоизливи, исхемичен мозъчен инфаркт при ACE-инхибитори, свързан с хипотония.

Честота	Чести (>1/100, <1/10)	Не чести (>1/1000, <1/100)	Редки (>1/10000, <1/1000)	Много редки (<1/10000), вкл. отделни случаи
Сърдечно-съдова система	хипотония		тромбоемболия, синкоп	миокарден инфаркт, палпитации, аритмия, тахикардия, ангина пекторис, влошаване болестта на Reynaud, венозни нарушения, тромбоза, емболизъм
Нервна система	замайване, умора, главоболие, отпадналост	сънливост	безпокойство, нарушено обоняние, нарушен баланс, парестезия	преходни исхемични пристъпи, мозъчни кръвоизливи
Психични нарушения		апатия, нервност	страх, смущение, депресия, нарушения на съня	
Пикочен тракт		протеинурия	влошаване на бъбречната функция, повишаване на серумния креатинин, урея и азот в кръвта	(остра) бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, интерстициален нефрит, олигурия
Респираторна система	кашлица, бронхит		диспнея, синусит, ринит, фарингит, бронхоспазъм, алергична интерстициална пневмония	ангионевротичен едем с фатална обструкция на въздухоносните пътища (виж т.4.9), пулмодем, в резултат на свръхчувствителност към hydrochlorothiazide
Стомашно-чревен тракт	гадене, болки в корема, повръщане, диспепсия	спазми в епигастриума, жажда, запек, диария, загуба на апетит	вкусови нарушения, сухота в устата, възпаление на лигавиците на устата и езика, сиалоаденит, глосит	илеус, (хеморагичен) панкреатит
Черен дроб, жлъчка			повишаване на чернодробните ензими и/или билирубин	холестатичен иктер, хепатит, жълтеница, холецистит (при предварително съществуваща холелитиаза), чернодробна некроза. Необходимо е лекарско наблюдение, ако се



				наблюдава иктер или повишени чернодробни ензими.
Кожа и подкожие	алергични кожни реакции, подобни на обрив	фоточувствителност, влошаване синдрома на Reupaud, пруритус, уртикария, не-ангионевротичен едем на глезените (повишена честота на ангиоедем при чернокожата раса)	изчервяване, диафореза, ангионевротичен едем	еритема мултиформе, синдром Stevens-Johnson, токсична епидермална некроза, васкулит, кожни реакции, подобни при псориазис и пемфигус, лупус еритематозус, alopecia*, влошаване на псориазис, онихолиза, васкулит, тромбоза, емболизъм, анафилактични реакции (дори тежки) Необходима е незабавна лекарска консултация при тежки кожни реакции.
Мускулно-скелетна система			мускулни крампи, миалгия, артралгия, мускулна слабост, артрит	парализа
Кръв и лимфна система			понижаване на хемоглобин, хематокрит, левкоцитопения, тромбоцитопения	агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемолитична анемия при пациенти с ГбФД недостатъчност
Метаболизъм	хипокалиемия, хиперурикемия с повишаване на урея и креатинин, хипергликемия, подагра	хиперкалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперхлоремия, хиперкалциемия	нарушен баланс на електролити и течности (особено при пациенти с предварително съществуващо бъбречно заболяване), хипохлоремия, метаболитна алкалоза	повишени триглицериди, хиперхолестеролемия, повишена амилаза, влошаване на диабет
Очи		конюнктивит/ блефарит *	преходна миопия, замъглено виждане	
Уши			тинитус	
Полови органи		понижено либидо	импотентност	

\* Тези оплаквания могат да бъдат придружени от повишена температура, миалгия, еозинофилия и/или повишени ANA-титри. ACE-инхибитори са причинили ангионевротичен едем при малка група пациенти, влючващ лице и оро-фарингеални тъкани.

#### 4.9. Предозиране:

Симптоми на предозиране

В зависимост от количеството на предозиране са възможни следните симптоми: забавена диуреза, електролитни нарушения, тежка хипотония, безсъзнание (до кома), гърчове, пареза, аритмия, брадикардия, шок, бъбречна недостатъчност и паралитичен илеус.



### Терапия на предозиране

При предозиране лечението зависи от начина и времето на поглъщане, от вида и тежестта на симптомите. Допълнително към общите мерки за отстраняване на субстанцията (напр. стомашна промивка, абсорбиращи вещества и натриев сулфат до 30 min. след поглъщане на продукта) трябва да се мониторира виталните параметри и ако е необходимо пациентът да бъде настанен в интензивно отделение. Ramipril се диализира в много малка степен. При хипотония трябва да се приложи натриев хлорид и преливане на течности. Ако отговорът е незадоволителен, трябва да се приложат катехоламини интравенозно. Може да се приложи лечение с ангиотензин II.

При рефлекторна брадикардия трябва да се проведе лечение с пейсмейкър. Необходимо е постоянно мониториране на водния, електролитен и киселинно/основен баланс, кръвна захар и субстанции в урината. При хипокалиемия е необходимо допълнително приложение на калий.

При животозастрашаващ ангионевротичен едем, включващ езика, глотиса и/или ларинкса, се препоръчва следното лечение:

Незабавно подкожно приложение на 0.3-0.5 mg epinephrine (adrenaline) или бавно интравенозно приложение на adrenaline (спазвайте инструкциите за разреждане!), при записване на ЕКГ и измерване на кръвното налягане. След това се прилагат глюкокортикоиди системно. Препоръчва се и приложение на антихистамини и H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти интравенозно.

Допълнително към адреналин може да се приложи C<sub>1</sub>-инактиватор, ако има известен C<sub>1</sub>-инактиваторен дефицит.

## **5. Фармакологични данни:**

### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

*Фармакотерапевтична група:* ACE-инхибитори и диуретици

*АТС-код:* C09BA 05

RamiHEXAL<sup>®</sup> comp е продукт с антихипертензивен и диуретичен ефект. Ramipril и hydrochlorothiazide се прилагат самостоятелно или в комбинация при лечение на хипертония.

Антихипертензивните ефекти на двете субстанции се допълват. Ефектите на понижаване на кръвното налягане на двете субстанции са почти адитивни, като загубата на калий, причинена от hydrochlorothiazide, се редуцира от ефекта на ramipril.

### Ramipril

Ramiprilat, активният метаболит на prodrug ramipril, потиска ензима dipeptidylcarboxypeptidase I (синоними: ангиотензин конвертиращ ензим, киназа II). Този ензим се катализира в плазмата, където се осъществява превръщането на ангиотензин II в активния



вазоконстриктор ангиотензин II и разпадането на активния вазодилататор брадикинин.

Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разпада на брадикинин водят до вазодилатация.

Ramiprilat води до понижена секреция на алдостерон, тъй като ангиотензин II стимулира също и секрецията на алдостерон. Повишената брадикининова активност допринася за кардиопротективните и ендотелно-протективни ефекти, които са били наблюдавани при опити с животни. Не е известно до каква степен това води до някои нежелани лекарствени реакции (напр. суха кашлица).

Приложението на ramipril води до значително понижаване на периферното съдово съпротивление. Обикновено няма големи промени в бъбречния плазмен поток или скоростта на гломерулна филтрация.

Приложението на ramipril при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно повишаване на сърдечния ритъм. При повечето пациенти с хипертония след перорално приложение на еднократна доза антихипертензивният ефект настъпва след 1-2 часа, максимален ефект се достига на 3-6 час и продължава до 24 часа. При продължително приложение на ramipril максималният ефект се появява след 2-4 седмици. Доказано е, че по време на продължително лечение антихипертензивният ефект се поддържа за 2 години. Краткотрайното прекъсване на лечението с ramipril не води до рязко или силно повишаване на кръвното налягане („rebound” ефект).

### Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide е тиазиден диуретик, който потиска реабсорбцията на натрий и хлор в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се съпътства от повишена екскреция на урина (в резултат на осмоза). Екскрецията на калий и магнезий е повишена, екскрецията на урея е понижена. Високи дози водят до повишена екскреция на бикарбонати, продължителното лечение понижава екскрецията на калций.

Механизмът на действие на hydrochlorothiazide може да бъде следния: нарушен натриев баланс, понижаване на извънклетъчната течност и плазмен обем, промяна в бъбречно-съдовото съпротивление като понижена реакция към noradrenaline и ангиотензин II.

Екскрецията на електролити и течности започва 2 часа след приложението, максимум се достига след 3-6 часа и продължава 6-12 часа. Антихипертензивен ефект се наблюдава след 3-4 дена и продължава до 1 седмица след прекъсване на лечението.



При продължително приложение антихипертензивен ефект се наблюдава при дози, по-ниски от необходимите за диуретичен ефект. Антихипертензивният ефект е придружен от леко повишаване на филтрацията, бъбречно-съдовото съпротивление и активността на плазмения ренин.

Високи еднократни дози от hydrochlorothiazide могат да понижат плазмения обем, скоростта на гломерулна филтрация, бъбречния плазмен поток и средното артериално кръвно налягане. При продължително лечение с ниски дози плазменият обем остава понижен, докато сърдечният дебит и скоростта на гломерулна филтрация се връщат до началните стойности преди започване на лечението. Средното артериално кръвно налягане и системната съдова резистентност остават понижени.

Тиазидните диуретици могат да потиснат лактацията.

## **5.2. Фармакокинетични свойства:**

### Ramipril

Ramipril подлежи на екстензивен first-pass метаболизъм (в черния дроб), което води до образуване на единствения активен метаболит ramiprilat. След това ramiprilat се глюкуронира и се превръща в ramipril-diketopiperazine, като естер и като киселина.

След метаболизма приблизително 20% от перорално приложения ramipril е бионаличен.

Бионаличността на ramiprilat след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg ramipril е приблизително 45%, сравнена с неговата наличност след интравенозно приложение на същите дози. Абсолютната бионаличност на ramipril се повишава с приложената доза и има нелинейна фармакокинетика. След перорално приложение на 10 mg радиоактивно белязан ramipril приблизително 40% се екскретират с фецеса и около 60% с урината. След интравенозно приложение на ramipril приблизително 50-60% от дозата е открита в урината (като ramipril и неговите метаболити) и около 50% се елиминира по други пътища.

След интравенозно приложение на ramiprilat около 70% от субстанцията и неговите метаболити се откриват в урината, като 30% от ramiprilat се елиминира по други пътища. След перорално приложение на 5 mg ramipril при пациенти с дрениран жлъчен тракт приблизително същото количество ramipril и негови метаболити се екскретират чрез урината и жлъчката през първите 24 часа.

80-90% от метаболитите, екскретирани чрез урината и жлъчката, са идентифицирани като ramiprilat или метаболити. Ramipril глюкуронид и ramipril-diketopiperazine са 10-20% от общото количество, докато неметаболизираният ramipril е около 2%. Проучвания при кърмещи животни показват, че ramipril преминава в майчиното мляко.



Ramipril се абсорбира бързо след перорално приложение. Абсорбцията на ramipril, измерена като радиоактивност в урината, която е един от пътищата за елиминиране, е най-малко 56%. Приемът на храна не повлиява абсорбцията.

Пиковите плазмени концентрации след перорален прием на ramipril се достигат до 1 час. Времето на полуживот е около 1 час. Пиковите плазмени концентрации на ramiprilat се достигат 2-4 часа след перорално приложение на ramipril. Плазмените концентрации на ramiprilat имат многофазно понижаване. Началните фази на разпределение и елиминиране имат  $t_{1/2}$  около 3 часа. Следва интермедиялна фаза с  $t_{1/2}$  около 15 часа и терминална фаза с много ниски плазмени концентрации на ramiprilat и  $t_{1/2}$  около 4-5 дена. Тази терминална фаза се дължи на бавното дисоцииране на ramiprilat от свързването към ACE.

Независимо от продължителната терминална фаза, след еднократна дневна доза от 2.5 mg или повече ramipril след около 4 дена се достига равновесно състояние. Ефективният полуживот, значим за приложението, е 13-17 часа при многократно приложение.

След интравенозно приложение системният обем на разпределение на ramipril е приблизително 90 l и на ramiprilat е около 500 l.

Приблизително 73% и 56% от ramipril и ramiprilat се свързват с плазмените протеини.

Кинетиката на ramipril и ramiprilat при здрави доброволци на възраст от 65-76 години съответства на тяхната кинетика при здрави млади доброволци.

При пациенти с нарушена бъбречна функция бъбречната екскреция на ramiprilat е понижена и клирънсът на ramiprilat корелира пропорционално на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на ramiprilat, които се понижават по-бавно, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

При приложение на високи дози ramipril (10 mg) при чернодробно нарушение се забавя превръщането на ramipril в ramiprilat, което води до повишени плазмени концентрации на ramipril и се забавя неговото елиминиране.

При здрави пациенти и пациенти с хипертония не е наблюдавано значимо натрупване на ramipril и ramiprilat след перорално приложение на 5 mg ramipril веднъж дневно за 2 седмици спрямо пациенти със сърдечна недостатъчност.

### Hydrochlorothiazide

Около 70% от hydrochlorothiazide се абсорбира след перорално приложение и бионаличността е около 70%. Пиковите плазмени концентрации от 70 ng/ml се достигат 1.5-4 часа след перорално





приложение на 12.5 mg hydrochlorothiazide, от 142 ng/ml се достигат 2-5 часа след перорално приложение на 25 mg hydrochlorothiazide и от 260 ng/ml се достигат 2-4 часа след перорално приложение на 50 mg hydrochlorothiazide. Около 40% от hydrochlorothiazide се свързва с плазмените протеини.

Hydrochlorothiazide се елиминира почти напълно и в непроменена форма (над 95%) чрез бъбреците. След перорално приложение на еднократна доза 50-70% се екскретират до 24 часа.

Субстанцията може да бъде открита в урината 60 min. след приложението. Времето на полуживот е 2.5-15 часа. При пациенти с бъбречно нарушение екскрецията е понижена и  $t_{1/2}$  е удължено. Бъбречният клирънс на hydrochlorothiazide е тясно свързан с креатининовия клирънс. При пациенти с гломерулна филтрация под 10 ml/min само 10% от приложената доза се открива в урината. Последните проучвания показват, че част от екскрецията се извършва по други пътища (жлъчка).

Hydrochlorothiazide преминава в майчиното мляко в малки количества.

Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на hydrochlorothiazide при чернодробна цироза.

Няма проучвания на фармакокинетиката на hydrochlorothiazide при пациенти със сърдечна недостатъчност.

### Ramipril и hydrochlorothiazide

Едновременното приложение на двете субстанции не повлиява бионаличността на отделните компоненти. Фиксираната комбинация от 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide е еквивалентна на тяхното едновременно самостоятелно приложение и могат да се приемат като биоеквивалентни.

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

При предклинични проучвания наблюдаваните ефекти се дължат на повишена фармакодинамична активност (промяна в плазмените електролити, нарушение на юкстагломерулната система и анемия) при дози, които значително надвишават терапевтичните дози при хора.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при зайци и плъхове и са наблюдавани ефекти само при плъхове, получаващи високи дози, по време на бременност и кърмене (дилатация на бъбречния плевис).

Предклиничните данни не показват друг особен риск за хора, въз основа на конвенционални проучвания на фармакология на безопасността, токсикология при многократно приложение, генотоксичност и карциногенност.



**6. Фармацевтични данни:**

**6.1. Списък на помощните вещества:**

Hypromellose  
Cellulose, microcrystalline  
Starch, pregelatinized (maize)  
Sodium hydrogen carbonate  
Sodium stearyl fumarate

**6.2. Физико-химични несъвместимости:**

Няма известни.

**6.3. Срок на годност:**

Срокът на годност на продукта е 2 години от датата на производство. Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

**6.4. Специални условия на съхранение:**

Да се съхранява при температури под 30 °С.  
Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

**6.5. Данни за опаковка**

Блистери алуминий/алуминий.  
Оригинални опаковки, съдържащи: 30, 50, 100 таблетки

**6.6. Препоръки за употреба:**

Няма специални препоръки за употреба.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:**

Hexal AG  
Industriestrasse 25  
83607-Holzkirchen  
Germany  
Tel.: +49-08024-908-0  
Fax: +49-08024-908-1290

**8. Регистрационен номер в регистъра:**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:**

**10. Дата на актуализация на текста:**

Май 2004

