

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ampril HL tablets 2.5 mg/12.5 mg

Ampril HD tablets 5 mg/25 mg

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ampril HL tablets 2.5 mg/12.5 mg: Всяка таблетка съдържа ramipril 2.5 mg и hydrochlorothiazide 12.5 mg

Ampril HD tablets 5 mg/25 mg: Всяка таблетка съдържа ramipril 5 mg и hydrochlorothiazide 25 mg

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетки 2.5 mg/12.5 mg: бели до кремави, с форма на капсула, необвити, плоски таблетки с делителна черта от едната страна, с надпис 12.5

Таблетки 5 mg/25 mg: бели до кремави, с форма на капсула, необвити, плоски таблетки, с надпис 25.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Артериална хипертония, която не може да се лекува адекватно с само с ramipril (или само с hydrochlorothiazide).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението на фиксирана комбинация ramipril/hydrochlorothiazide се препоръчва само след индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. Дозата може да се увеличава през интервали от най-малко 3 седмици. Обичайната поддържаща доза е 2.5 mg ramipril и 12.5 mg hydrochlorothiazide сутрин. Максималната доза е 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide

*Предшестваща терапия с диуретици:*

Лечението с диуретици трябва да е преустанови два до три дни преди началото на терапията с ramipril/hydrochlorothiazide. Ако това не е възможно, лечението трябва да се започне само с ramipril в доза от 1.25 mg.

*Пациенти в напреднала възраст и болни с увредена бъбречна функция:*

При пациенти в напреднала възраст и болни с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min индивидуалните дози на отделните съставки ramipril и hydrochlorothiazide трябва постепенно да се увеличават много внимателно преди да се премине към таблетки, съдържащи ramipril/hydrochlorothiazide.

Дозата на таблетките с ramipril/hydrochlorothiazide трябва да бъде възможно най-ниска.

Таблетките с ramipril/hydrochlorothiazide са противопоказани при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> телесна повърхност) (виж също раздел 4.3).

*Увредена чернодробна функция:*

При пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция дозата на ramipril трябва да се повишава постепенно преди да се премине към таблетки, съдържащи ramipril/hydrochlorothiazide.

Таблетките с ramipril/hydrochlorothiazide не трябва да се употребяват при пациенти с тежко увредена чернодробна функция и/или холестаза (виж също раздел 4.3).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-12986-11-12987  
разрешение за употреба № 17.05.06

695/25.04.06 *Ment*

*Деца и младежи (<18-годишна възраст):*

Безопасността и ефективността на таблетки с ramipril/hydrochlorothiazide не са установени при деца и поради това употребата им не се препоръчва.

*Приложение:*

Таблетките с ramipril/hydrochlorothiazide трябва да се приемат еднократно преди, по време или след закуска.

Таблетките ramipril/hydrochlorothiazide 2.5 mg/12.5 mg не са предназначени за чупене.

#### **4.3 Противопоказания**

- анамнеза за свръхчувствителност към ramipril, към някой друг ACE инхибитор или към някое от помощните вещества на продукта
- анамнеза за свръхчувствителност към hydrochlorothiazide или други лекарствени продукти, съдържащи сулфонамиди
- ангионевротичен оток, свързан с предишно лечение с ACE инхибитор
- наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min)
- тежко чернодробно увреждане
- второ или трето тримесечие на бременността (виж 4.6)
- кърмене (виж 4.6)
- подагра

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба Ramipril**

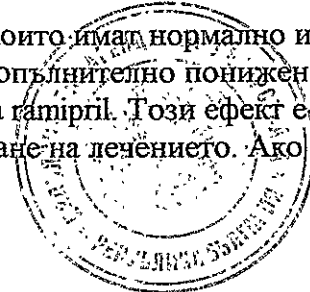
##### Симптоматична хипотония

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при хипертензивни пациенти без усложнения. При хипертензивни пациенти, получаващи ramipril, е вероятно да възникне хипотония, ако болните са с намален кръвен обем, напр. при диуретична терапия, диета с ограничение на солта, диализа, диария или повръщане, или при наличие на тежка ренин-зависима хипертония (виж 4.5 и 4.8). Симптоматична хипотония е наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без свързана бъбречна недостатъчност. По-голяма е вероятността от появата ѝ при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което се отразява в приема на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане.

Пациентите с повишен риск от симптоматична хипотония трябва внимателно да се проследяват в началото на терапията и при коригирането на дозите. Това се отнася и до болни с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното понижаване на артериалното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или cerebro-васкуларен инцидент.

При възникване на хипотония пациентът трябва да се сложи в легнало положение и, при необходимост, да се приложи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание към продължаване на приложението, което обикновено става без затруднения след повишаване на артериалното налягане вследствие на увеличаване на кръвния обем.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско артериално налягане, може да се наблюдава допълнително понижаване на системното артериално налягане при приложение на ramipril. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако



хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаление на дозата или преустановяване на приложението на ramipril.

#### Стеноза на аортната и митралната клапа / хипертрофна кардиомиопатия

Както при другите ACE инхибитори, ramipril трябва да се прилага внимателно при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на оттичането от лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофна кардиомиопатия.

#### Първичен алдостеронизъм (болест на Conn)

Употребата на фиксирана комбинация на ramipril и hydrochlorothiazide е противопоказана, тъй като пациентите с първичен алдостеронизъм не отговарят на антихипертензивни средства, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система.

#### Функционално бъбречно увреждане

##### Виж 4.2

При пациенти със сърдечна недостатъчност хипотензията след началото на терапия с ACE инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. Има съобщения за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима, в такива случаи.

При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на един бъбрек, които са лекувани с ACE инхибитори, са наблюдавани повишение на уреята в кръвта и серумния креатинин, обикновено обратими след преустановяване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие и на реноваскуларна хипертония също има повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под внимателно лекарско наблюдение с ниски дози и постепенно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе за горното, то трябва да се преустанови и бъбречната функция трябва да се мониторира през първите седмици на лечение с ramipril.

При някои хипертензивни пациенти без видимо предшестващо реноваскуларно заболяване се повишават кръвната урея и серумния креатинин, обикновено леко и преходно, особено когато ramipril се прилага едновременно с диуретик. Това е вероятно да възникне при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаление на дозата и/или преустановяване на диуретика и/или ramipril.

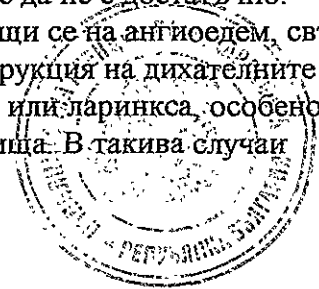
#### Пациенти с бъбречна трансплантация

Тъй като няма опит с приложението на ramipril при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация, употребата му при тези пациенти не се препоръчва.

#### Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително ramipril. Това може да се случи във всеки момент по време на лечението. В такива случаи приложението на ramipril трябва незабавно да се преустанови и да се започне подходящо лечение и мониториране, за да се осигури пълно отзвучаване на симптомите преди изписването на пациентите. Дори когато отокът засяга само езика, без респираторен дистрес, може да се наложи продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко се съобщава за смъртни случаи, дължащи се на ангиоедем, свързан с оток на ларинкса или езика. Има вероятност от обструкция на дихателните пътища при пациенти със засягане на езика, глотиса или ларинкса, особено при болните с анамнеза за операция на дихателните пътища. В такива случаи



незабавно трябва да се започне спешна терапия. Тя може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на свободни дихателни пътища. Пациентът трябва да е подложен на внимателно лекарско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ инхибитори, може да са подложени на повишен риск от ангиоедем по време на лечение с АСЕ инхибитор (виж 4.3).

#### Анафилактоидни реакции при пациенти на хемодиализа

Има съобщения за анафилактоидни реакции при пациенти на диализа с мембрани с висока пропускливост (напр. AN 69), лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се помисли за използване на различен вид мембрана или различен клас антихипертензивни средства.

#### Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)

Рядко пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстран сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват като временно се преустанови лечението с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

#### Десенсибилизация

Пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация (напр. към отровата на ципокрили насекоми), са получавали анафилактоидни реакции. При такива болни тези реакции се избягват, като лечението с АСЕ инхибиторите временно се преустановява, но те са се появявали отново при случайно повторно приложение на лекарствения продукт.

#### Чернодробна недостатъчност

Много рядко приложението на АСЕ инхибитори се свързва със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит, и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи гатіргіл, които развият жълтеница и подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят лечението с гатіргіл и да се подложат на подходящо лекарско наблюдение.

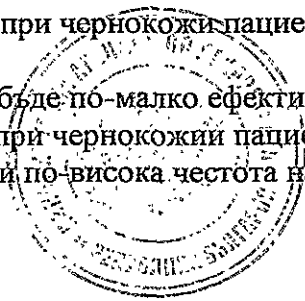
#### Неутропения/агранулоцитоза

Има съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори неутропения се появява рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след преустановяване на лечението с АСЕ инхибитора. Rapіrgіl трябва да се използва извънредно внимателно при пациенти с колагенно съдово заболяване, при лечение с имunosупресори, терапия с allopurinol или pгosainamide, или с комбинация от тези усложняващи фактори, особено при болни с предшестващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които понякога не отговарят на интензивно антибиотично лечение. Ако гатіргіл се прилага при такива пациенти, се препоръчва периодично мониториране на броя на белите кръвни клетки, а болните трябва да се инструктират да съобщават за всеки признак на инфекция.

#### Раса

АСЕ инхибиторите предизвикват по-често ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с болни от другите раси.

Както при другите АСЕ инхибитори, гатіргіл може да бъде по-малко ефективен по отношение на понижаване на артериалното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при болни от другите раси, вероятно поради по-висока честота на



състояния с ниско рениново ниво сред хипертензивната популация при чернокожите.

#### Кашлица

Има съобщения за кашлица при употреба на ACE инхибитори. Типичната кашлица е непродуктивна, персистираща и отзвучава след преустановяване на лечението. Кашлицата, индуцирана от ACE инхибитор, трябва да се има предвид при диференциалната диагноза.

#### Операция/анестезия

При пациенти, подложени на голяма операция, или по време на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, гатіргіі може да блокира образуването на ангиотензин II поради компенсаторно освобождаване на ренин. При възникване на хипотония, за която се счита, че се дължи на този механизъм, тя може да се коригира чрез приложение на плазмени заместители.

#### Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително гатіргіі, е наблюдавано повишение на серумните нива на калия. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват болни с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, или пациенти, лекувани едновременно с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, както и болни, лекувани с други лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. heraгін). Ако приложението на гореспоменатите продукти се счита подходящо, се препоръчва редовно проследяване серумните нива на калия (виж 4.5).

#### Диабетици

При диабетици, лекувани с орални антидиабетни средства или инсулин, трябва да се извършва внимателен контрол на гликемията по време на първия месец от лечението с ACE инхибитор (виж 4.5).

#### Литий

Комбинирането на литий с гатіргіі обикновено не се препоръчва (виж 4.5).

#### Бременност и кърмене

Рапіргіі не трябва да се използва по време на първото тримесечие на бременността. Употребата му е противопоказана по време на второто и третото тримесечие на бременността (виж 4.3). Когато се диагностицира бременност, лечението с гатіргіі трябва да се преустанови възможно най-бързо (виж 4.6). Не се препоръчва употребата на гатіргіі по време на кърмене.

#### **Hydrochlorothiazide**

##### Увредена бъбречна функция

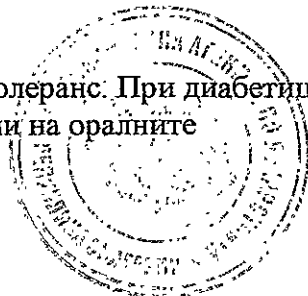
При пациенти с бъбречно заболяване тиазидите може да предизвикат азотемия. При болни с увредена бъбречна функция може да се наблюдава кумулативен ефект на лекарствените продукти. Ако се развие прогресираща бъбречна недостатъчност, характеризираща се с повишение на небелтъчния азот, е необходима внимателна оценка на лечението, като трябва да се има предвид преустановяване на терапията с диуретици (виж 4.3).

##### Увредена чернодробна функция

Тиазидите трябва да се прилагат внимателно при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо нарушение на чернодробната функция, тъй като малки флуктуации на водно-електролитния баланс може да индуцират хепатална кома (виж 4.3).

##### Метаболитен и ендокринологичен ефект

Терапията с тиазиди може да намали глюкозния толеранс. При диабетици може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на оралните



хипогликемизиращи лекарства. По време на лечение с тиазиди може да се манифестира латентен захарен диабет.

Повишение на нивата на холестерола и триглицеридите е било свързано с лечение с тиазидни диуретици. При някои пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, може да възникне хиперурикемия или да се развие манифестна подагра.

#### Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти, лекувани с диуретици, периодично, на подходящи интервали, трябва да се определят серумните електролити.

Тиазидите, включително hydrochlorothiazide, може да предизвикат водно-електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните сигнали за поява на водно-електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, неспокойство, миалгия или мускулни крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене и повръщане.

Въпреки че по време на употреба на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременното приложение на ramipril може да намали хипокалиемията, индуцирана от диуретика. Вероятността за възникване на хипокалиемия е най-голяма при пациенти с чернодробна цироза, болни, подложени на бърза диуреза, пациенти с недостатъчно перорално поемане на електролити и болни, лекувани едновременно с кортикостероиди или АСТН (виж 4.5).

В горещо време хипонатриемия може да възникне пре пациенти с отоци.

Недостигът на хлориди обикновено е слаб и не се нуждае от лечение.

Тиазидите може да намалят екскрецията на калций с урината и да предизвикат леко интермитентно покачване на серумните нива на калций, дори и при липса на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Явната хиперкалциемия може да бъде сигнал за скрит хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазиди трябва да се преустанови преди да се извърши изследване на функцията на паратироидните жлези. Доказано е, че тиазидите повишават екскрецията на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

#### Неутропения/агранулоцитоза

Лечението с фиксираната комбинация на ramipril и hydrochlorothiazide трябва да се преустанови при установяване или подозрение за неутропения (неутрофили под  $1000/\text{mm}^3$ ).

#### Антидопингов тест

Наличието на hydrochlorothiazide в лекарствения продукт може да предизвика положителен резултат при антидопинговите тестове.

#### Други

При пациенти със или без анамнеза за алергично заболяване или бронхиална астма може да възникнат реакции на свръхчувствителност. Съобщава се за вероятност за обостряне или активирание на системен lupus erythematosus.

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

Има съобщения за следните взаимодействия между таблетки с ramipril/hydrochlorothiazide, други АСЕ инхибитори или продукти, съдържащи hydrochlorothiazide.

Ramipril

Диуретици



Когато към лечението с ramipril се добави диуретик, антихипертензивният ефект обикновено е адитивен.

Пациентите, които вече се лекуват с диуретици, и особено тези, които скоро са започнали терапия с диуретици, понякога може да получат прекомерно понижение на артериалното налягане при добавяне на ramipril. Вероятността от симптоматична хипотония при лечение с ramipril може да се сведе до минимум като приложението на диуретика се преустанови преди началото на лечението с ramipril (виж 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително ацетилсалицилова киселина = 3g дневно

Хроничното приложение на НСПВС може да намали антихипертензивния ефект на ACE инхибитора. НСПВС и ACE инхибиторите оказват адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и може да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да възникне остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, като при пациенти в напреднала възраст или дехидратирани болни.

Други антихипертензивни лекарствени продукти.

Едновременната употреба на тези лекарствени продукти може да увеличи хипотензивния ефект на ramipril. Едновременното приложение с glyceryl trinitrate и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи артериалното налягане.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици

Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с ACE инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане (виж 4.4).

Симпатомиметици

Симпатомиметиците може да намалят хипотензивния ефект на ACE инхибиторите; пациентите трябва да се проследяват внимателно.

Антидиабетни средства

Епидемиологичните проучвания показват, че едновременното приложение на ACE инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, орални антидиабетни средства) може да предизвика засилване на глюкозо-понижаващия ефект с риск от хипогликемия. Изглежда, че вероятността от поява на това явление е по-голяма през първата седмица от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Нитрати, ацетилсалицилова киселина, тромболитици и/или бета блокери

Ramipril може да се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина (дозы, използвани в кардиологията), тромболитици, бета блокери и/или нитрати.

Allopurinol

Едновременното приложение на ACE инхибитори и allopurinol увеличава риска от бъбречна недостатъчност и може да доведе до повишен риск от левкопения.

Ciclosporin

Едновременното приложение на ACE инхибитори и ciclosporin увеличава риска от бъбречна недостатъчност и хиперкалиемия.

Lovastatin

Едновременното приложение на ACE инхибитори и lovastatin увеличава риска от хиперкалиемия.

Procainamide, цитостатици или имunosупресори

Едновременното приложение на ACE инхибитори може да доведе до увеличен риска от левкопения.



### Хемодиализа

Ramipril/hydrochlorothiazide не е показан при пациенти, които се нуждаят от хемодиализа, тъй като има съобщения за висока честота на анафилактични реакции при пациенти, диализирани с високо пропускливи мембрани и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. Тази комбинация трябва да се избягва.

### **Hydrochlorothiazide**

Amphotericin B (парентерално приложение), carbenoxolone, кортикостероиди, corticotropine (АСТН) или стимулиращи лаксативи

Hydrochlorothiazide може да предизвика електролитен дисбаланс, особено хипокалиемия.

### Калциеви соли

При едновременно приложение с тиазидни диуретици може да се наблюдават повишени серумни нива на калция поради намалена екскреция.

### Сърдечни гликозиди

Повишен риск от дигиталисова интоксикация, заедно с хипокалиемия, индуцирана от тиазидите.

### Холестираминови смоли и colestipol

Тези продукти може да намалят или да забавят резорбцията на hydrochlorothiazide. Поради това сулфонамидните диуретици трябва да се приемат най-малко един час преди или четири до шест часа след тези лекарства.

### Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. tubocurarine chloride)

Ефектът на тези лекарства може да се засили от hydrochlorothiazide.

### Лекарства, свързани с torsades de pointes

Поради риск от хипокалиемия трябва да се внимава, ако hydrochlorothiazide се прилага едновременно с лекарства, свързани с torsades de pointes, напр. някои антипсихотици и други лекарства, за които се знае, че индуцират torsades de pointes.

### Sotalol

Хипокалиемията, индуцирана от тиазидите, може да увеличи риска от аритмии, предизвикани от sotalol.

### **Ramipril/hydrochlorothiazide**

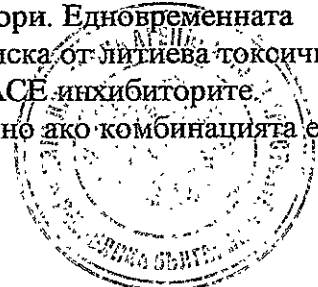
Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки, че по време на клиничните изпитвания с АСЕ инхибитори серумният калий обикновено е оставал в нормални граници, при някои пациенти е наблюдавана хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. spironolactone, triamterene или amiloride), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, може да доведе до значително повишение на серумния калий.

Когато ramipril се прилага едновременно с калий-губещи диуретици, хипокалиемията, индуцирана от диуретика, може да се подобри.

### Литий

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на лития при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност и да засили литиевата токсичност, вече повишена от АСЕ инхибиторите. Приложението на ramipril с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е





необходима, трябва да се проследяват внимателно серумните нива на лития (виж 4.4).

#### Trimethoprim

Едновременното приложение на ACE инхибитори и тиазиди с trimethoprim увеличава риска от хиперкалиемия.

#### Натриев хлорид

Намаление на антихипертензивния ефект на фиксираната комбинация на ramipril и hydrochlorothiazide.

#### Лечение с високи дози салицилати (>3 g дневно)

Hydrochlorothiazide може да потенцира токсичния ефект на салицилатите върху ЦНС.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### Бременност

Приложението на ramipril/hydrochlorothiazide през първото тримесечие на бременността не се препоръчва. Когато се планира или се потвърди бременност, трябва да се започне алтернативно лечение възможно по-скоро. Контролирани клинични изпитвания с ACE инхибитори при хора не са извършвани, но ограничен брой случаи на експозиция през първото тримесечие не са показали малформации.

Приложението на ramipril/hydrochlorothiazide през второто и третото тримесечие на бременността е противопоказано (виж раздел 4.3). Продължителната експозиция през второто и третото тримесечие може да индуцира токсичност в плода (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и в новородените (неонатална бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия).

Продължителната експозиция на hydrochlorothiazide през третото тримесечие на бременността може да предизвика фето-плацентарна исхемия и риск от забавяне на растежа. Освен това има съобщения за редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени при експозиция близо до термина.

Hydrochlorothiazide може да намали плазменния обем, както и утеро-плацентарния кръвоток.

При възникване на експозиция на ramipril/hydrochlorothiazide през второто тримесечие на бременността се препоръчва изследване на бъбречната функция и на скелета с ултразвук.

#### Кърмене

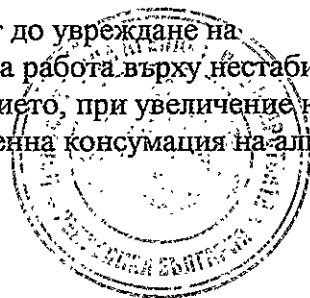
Приложението на ramipril/hydrochlorothiazide е противопоказано по време на кърмене. Както ramipril, така и hydrochlorothiazide, се екскретират в кърмата при човека. Употребата на тиазиди от кърмачките по време на кърмене е била свързана с намаляване и дори подтискане на отделянето на мляко. Може да възникне свръхчувствителност към лекарства, производни на сулфонамидите, хипокалиемия и ядрен иктер. Поради възможността от сериозни нежелани лекарствени реакции в кърмачетата, предизвикани от двете лекарства, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекъсне лечението, като се вземе предвид значението му за майката.

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

Таблетките с ramipril/hydrochlorothiazid имат слаб или умерен ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Индивидуално различните реакции може да доведат до увреждане на способността за шофиране и работа с машини или за работа върху нестабилна опора. Това се отнася особено за началото на лечението, при увеличение на дозата, при промяна на продукта или при едновременна консумация на алкохол.

### **4.8 Нежелани реакции**

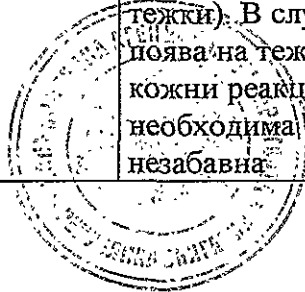


Следните нежелани реакции са наблюдавани във връзка с лечението с ACE инхибитори, ramipril или hydrochlorothiazide:

След началото на лечението или увеличение на дозата е наблюдавана тежка хипотония. Това се отнася особено за някои рискови групи (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба). Може да възникнат симптоми като замайване, обща слабост, размазано зрение, рядко със нарушение на съзнанието (синкоп). Отделни случаи на тахикардия, сърцебиене, аритмии, стенокардия, миокарден инфаркт, тежка хипотония с шок, преходни исхемични инциденти и мозъчен кръвоизлив, исхемичен мозъчен инфаркт се съобщават при употреба на ACE инхибитори във връзка с хипотония.

Честота	Чести (>1/100, <1/10)	Не чести (>1/1000, <1/100)	Редки (>1/10000, <1/1000)	Много редки (<1/10000) включително отделни съобщения
Система орган клас				
Сърдечно-съдови нарушения	хипотония		тромбоемболично заболяване, синкоп	миокарден инфаркт, сърцебиене, аритмия, тахикардия, стенокардия, влошаване на болестта на Raynaud, венозни нарушения, тромбоза, емболия
Нарушения на нервната система	замайване, умора, главоболие, слабост	сънливост	безпокойство, нарушения на обонянието, нарушения на равновесието, парестезии	преходни исхемични инциденти, мозъчен кръвоизлив
Психични нарушения		апатия, нервност	страх, объркване, депресия, нарушения на съня	
Бъбречни и пикочни нарушения		протеинурия	влошаване на бъбречната функция, повишение на небелтъчния азот (BUN), кръвната урея и серумния креатинин, дехидратация	(остра) бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, интерстициален нефрит, олигурия
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	кашлица, бронхит		диспнея, синусит, ринит, фарингит, глосит, бронхоспазъм, алергична интерстициална	ангионевротичен оток с летална обструкция на дихателните пътища (виж раздел 4.9 за мерки),

			пневмония, сухота в устата	белодробен оток, дължащ се на свръхчувствителнос т към hydrochlorothiazide
Стомашно- чревни нарушения	гадене, коремна болка, повръщане, нарушено храносмилане	епигастрални крампи, жажда, запек, диария, загуба на апетит	повръщане, нарушения на вкуса, сухота в устата, възпаление на лигавиците на устата и езика, сиаладенит, глосит	илеус, (хеморагичен) панкреатит,
Хепато- билиарни нарушения			повишение на чернодробните ензими и/или билирубина	холестатичен иктер, хепатит, жълтеница, холецистит (при налична холелитиаза), хепатална некроза. При поява на иктер или повишение на чернодробните ензими е необходимо лекарско наблюдение.
Нарушение на кожата и подкожната тъкан	алергични реакции като обрив	фоточувствителн ост, влошаване на синдром на Raupaud, сърбеж, уртикария, неангионевротич ен оток на глезените (повишена честота на ангионевротичен оток при чернокожата популация)	зачервяване на кожата, диафореза, ангионевротичен оток	erythema multiforme, синдром на Stevens- Johnson, токсична епидермална некролиза, васкулит, псориазоформени и пемфигоидни кожни реакции, lupus erythematoses, алопеция, *, влошаване на псориазис, онихолиза, васкулит, тромбоза, емболия, анафилактични реакции (дори тежки). В случай на поява на тежки кожни реакции е необходима незабавна



				консултация с лекар.
Мускулно-скелетни нарушения			мускулни крампи, миалгия, артралгия, мускулна слабост, артрит	пареза
Нарушения на кръвта и лимфната система			понижение на хемоглобина, хематокрита, левкопения, тромбоцитопения	агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемолитична анемия при пациенти с дефицит на G-6-PDH
Метаболитни и хранителни нарушения	хипокалиемия, хиперурикемия с увеличение на уреята и креатинина, хипергликемия, подагра	хиперкалиемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперхлоремия, хиперкалциемия	нарушение на водно-електролитния баланс (особено при пациенти с предшестващо бъбречно заболяване), хипохлоремия, метаболитна алкалоза	повишени триглицериди, хиперхолестеролемия, повишена амилаза, влошаване на диабет
Очни нарушения		конюнктивит/блефарит *	преходна миопия, размазано зрение	
Нарушения на ушите и лабиринта			шум в ушите	
Нарушения на репродуктивната система и гърдите		намалено либидо	импотентност	

\* Може да се придружава от фебрилитет, миалгия, артралгия, еозинофилия и/или повишени титри на ANA. Приложението на ACE инхибиторите е било свързано с начало на анговневротичен оток при малка подгрупа от пациенти, включващ лицето и орофарингеалните тъкани.

Hydrochlorothiazide:

Инфекции и опаразитяване: сиаладенит.

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения, неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, подтискане на функцията на костния мозък.

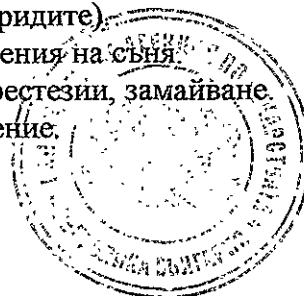
Метаболитни и хранителни нарушения: анорексия, хипергликемия, глюкозурия, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия, повишение на холестерола и триглицеридите).

Психични нарушения: безпокойство, депресия, нарушения на съня.

Нарушения на нервната система: загуба на апетит, парестезии, замаяване.

Очни нарушения: ксантопсия, временно размазано зрение.

Нарушения на ушите и лабиринта: вертиго.



Сърдечни нарушения: ортостатична хипотония, сърдечни аритмии.  
Съдови нарушения: некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит).  
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения: респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток).  
Стомашно-чревни нарушения: стомашно дразнене, диария, запек, панкреатит.  
Хепато-билиарни нарушения: жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница).  
Нарушение на кожата и подкожната тъкан: реакции на фоточувствителност, обрив, реакции, подобни на кожен lupus erythematosus, възобновяване на кожен lupus erythematosus, уртикария, анафилактоидни реакции, токсична епидермална некролиза.  
Мускулно-скелетни, костни и съединително-тъканни нарушения: мускулни спазми.  
Бъбречни и пикочни нарушения: бъбречна дисфункция, интерстициален нефрит.  
Общи нарушения: фебрилитет, слабост.

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми на интоксикация

В зависимост от степента на предозиране може да възникнат следните симптоми: забавена диуреза, електролитни нарушения, тежка хипотония, нарушено съзнание (включително кома), гърчове, пареза, сърдечни аритмии, брадикардия, циркулаторен шок, бъбречна недостатъчност и паралитичен идеус.

##### Лечение на интоксикацията

В случай на предозиране или интоксикация лечението зависи от начина и времето на поглъщане и от вида и тежестта на симптомите. В допълнение към общите мерки, които се прилагат за елиминиране на веществото (напр. стомашна промивка, абсорбиращи вещества и натриев сулфат до 30 минути след поглъщането на таблетките с gamipril/hydrochlorothiazide), трябва да се мониторира виталните показатели и, при необходимост, да се коригират в интензивно отделение. В редки случаи компонентата gamipril може да се елиминира чрез диализа.

В случай на хипотония първите мерки трябва да бъдат прилагане на натриев хлорид и заместители на течности. Ако отговорът е недостатъчен, трябва да се приложат катехоламини интравенозно. Може да се помисли за лечение с ангиотензин II.

В случай на рефрактерна брадикардия трябва да се започне лечение с кардиостимулатор. Постоянното мониториране на водата, електролитите и алкално-киселинното равновесие, кръвната глюкоза и веществата в урината е жизнено важно. В случай на хипокалиемия е необходимо допълване на калий. При животозапращащ ангиоедем с въвличане на езика, глотиса и/или ларинкса се препоръчва следното спешно лечение:

Незабавно подкожно приложение на 0.3–0.5 mg epinephrine (adrenaline) или бавно интравенозно приложение на adrenaline (да се имат предвид указанията за разреждане!), при измерване на ECG и артериалното налягане. След това се прилагат глюкокортикоиди системно. Препоръчва се и приложение на антихистамини и антагонисти на H<sub>2</sub>-рецепторите интравенозно. Освен употребата на adrenaline, може да се има предвид и приложение на S<sub>1</sub>-инактиватор, ако е известно наличието на недостиг на S<sub>1</sub>-инактиватор.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

##### 5.0 Терапевтична класификация

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и диуретици



АТС код: C09BA05.

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Таблетки ramipril/hydrochlorothiazide притежават антихипертензивен и диуретичен ефект. Ramipril и hydrochlorothiazide се използват самостоятелно или в комбинация за антихипертензивно лечение. Антихипертензивните ефекти на двете вещества се допълват. Антихипертензивните ефекти на двете вещества са почти адитивни, като ramipril намалява загубата на калий, предизвикана от hydrochlorothiazide.

#### **Ramipril**

Ramiprilat, активният метаболит на прекурсора ramipril, подгиска ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим, кининаза II). Този ензим се катализира в плазмата, където се извършва тъканното превръщане на ангиотензин I в активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и разграждането на активния вазодилататор брадикинин.

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

Тъй като ангиотензин II стимулира също и освобождаването на алдостерон, ramiprilat предизвиква намаление на освобождаването на алдостерон. Повишаването на активността на брадикинина допринася вероятно за кардиопротективния и ендотелопротективния ефект, които се наблюдават при опити върху животни. Още не е изяснено до каква степен това става също причина за някои нежелани реакции (напр. сухата кашлица).

Употребата на ramipril предизвиква подчертано намаление на периферната артериална резистентност. Обикновено не се наблюдават по-големи промени на плазмения ток през бъбреците и на скоростта на гломерулна филтрация.

Приложението на ramipril таблетки при пациенти с хипертония води до намаляване на артериалното налягане в седнало и легнало положение без компенсаторно увеличение на честотата на сърдечната дейност. При повечето пациенти антихипертензивният ефект се проявява 1 до 2 часа след приложение на единична доза. Максимален ефект се наблюдава след 3-6 часа след приема на единична доза. Антихипертензивният ефект след приложение на единична доза обикновено се поддържа в продължение на най-малко 24 часа. При продължително лечение с ramipril, максималният антихипертензивен ефект обикновено се постига за 2 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект се поддържа при продължително лечение от 2 години. Внезапното прекъсване на ramipril не предизвиква бързо и прекомерно rebound повишение на артериалното налягане.

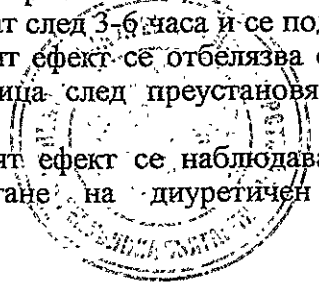
#### **Hydrochlorothiazide**

Hydrochlorothiazide е тиазиден диуретик. Той инхибира реабсорбцията на натрия и хлоридите в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се придружава от засилено отделяне на урина (поради осмотичната връзка с водата). Екскрецията на калий и магнезий се увеличава, докато екскрецията на пикочната киселина се намалява. Големите дози предизвикват повишена екскреция на бикарбонати, а продължителното лечение намалява екскрецията на калция.

Възможните антихипертензивни механизми на действие може да бъдат: промяна на равновесието на натрия, намаление на екстрацелуларната течност и плазмения обем, промени в съдовото съпротивление на бъбреците, както и намаления отговор към норадреналин и ангиотензин II.

Екскрецията на електролити и вода започва приблизително 2 часа след приложението, а максимални стойности се постигат след 3-6 часа и се поддържат в продължение на 6-12 часа. Антихипертензивният ефект се отбелязва след 3-4 дни и се поддържа в продължение на 1 седмица след преустановяване на лечението.

При продължително лечение антихипертензивният ефект се наблюдава и при дози, по-ниски от необходимите за достигане на диуретичен ефект.



Антихипертензивният ефект се съпътства от леко повишение на филтрационната фракция, на съдовата резистентност на бъбреците и активността на плазмения ренин.

Големи единични дози hydrochlorothiazide предизвикват намаление на плазмения обем, скоростта на гломерулна филтрация, бъбречния плазмен ток и средното артериално налягане. По време на продължително лечение с ниски дози плазменият обем остава намален, а сърдечния ударен обем и скоростта на гломерулна филтрация се възвръщат към изходните стойности от преди началото на лечението. Средното артериално налягане и системната съдова резистентност остават понижени.

Тиазидните диуретици може да инхибират лактацията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Ramipril

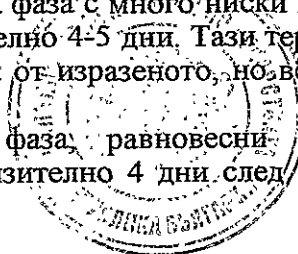
Прекурсорът ramipril се подлага на екстензивен метаболизъм при първо преминаване през черния дроб, който има значение за образуването (хидролиза, предимно в черния дроб) на единствения активен метаболит, ramiprilat. Освен това активиране до ramiprilat, ramipril се глюкуронизира и се превръща в ramipril diketopiperazine (естер). Ramiprilat също се глюкуронизира и се превръща в ramiprilat diketopiperazin (киселина). Поради това активиране/метаболизиране на прекурсора, бионаличността на перорално приложението ramipril е приблизително 20%.

След перорално приложение на 2.5 mg и 5 mg, бионаличността на ramiprilat е приблизително 45% в сравнение с бионаличността след интравенозно приложение на същите дози. След перорално приложение на 10 mg белязан ramipril, приблизително 40% се екскретират във фекалиите, а приблизително 60% - в урината. След интравенозно приложение на ramipril приблизително 50-60% от дозата се открива в урината (под формата на ramipril и метаболити), а приблизително 50% се елиминират очевидно по екстраренални пътища. След интравенозно приложение на ramiprilat, приблизително 70% от веществото и метаболитите му се откриват в урината, което показва, че приблизително 30% от екскрецията на ramipril е екстраренална. След приложение на 5 mg ramipril при пациенти с дренаж на жлъчните пътища, приблизително еднакво количество ramipril и неговите метаболити се екскретират в урината и жлъчката през първите 24 часа.

Приблизително 80-90% от метаболитите, екскретирани в урината и жлъчката, са били идентифицирани като ramiprilat или метаболити на ramiprilat. Ramipril glucuronide и ramipril diketopiperazin представляват приблизително 10-20% от общото количество, а неметаболизиран ramipril представлява приблизително 2%. Опити с кърмещи животни показват, че ramipril преминава в кърмата. Ramipril се резорбира бързо след перорално приложение. Определена като радиоактивност в урината, което представлява само един от пътищата на елиминиране, резорбцията на ramipril е най-малко 56%. Едновременният прием на храна не повлиява резорбцията.

Максималната плазмена концентрация след перорално приложение се достига след 1 час. Елиминационният полуживот е приблизително 1 час. Максимална плазмена концентрация на ramiprilat се достига 2-4 часа след перорално приложение на ramipril. Плазмените концентрации на ramiprilat намаляват по полифазен начин. Началните фази на разпределение и елиминиране имат полуживот от приблизително 3 часа. Те се последват от междинна фаза с полуживот от приблизително 15 часа и терминална фаза с много ниски плазмени концентрации ramiprilat и полуживот от приблизително 4-5 дни. Тази терминална фаза се дължи на бавната дисоциация на ramiprilat от изразеното, но водещо до насищане свързване с ACE.

Независимо от продължителната терминална фаза, равновесни плазмени концентрации на ramipril се достигат след приблизително 4 дни след единична



доза от 2.5 mg ramipril или по-големи дози. "Ефективният" полуживот, който съответства на дозата, е 13-17 часа след многократно приложение.

След интравенозно приложение системният обем на разпределение на ramipril е приблизително 90 литра, а обемът на ramiprilat - приблизително 500 литра.

Свързването с протеините на ramipril и ramiprilat е приблизително 73% и 56%, съответно.

Кинетиката на ramipril и ramiprilat при здрави възрастни на възраст от 65 до 75 години съответства на кинетиката на ramipril и ramiprilat при млади здрави индивиди.

При пациенти с увредена бъбречна функция бъбречната секреция на ramiprilat е намалена и бъбречният клирънс на ramiprilat е пропорционален на креатининовия клирънс. Това води до повишени концентрации на ramiprilat, който намалява по-бавно отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

Когато ramipril се прилага във високи дози (10 mg), увредената чернодробна функция забавя активирането на ramipril до ramiprilat, което води до повишаване на плазмените концентрации на ramipril и елиминирането на ramiprilat се забавя. При здрави възрастни и при пациенти с хипертония няма съответно кумулиране на ramipril и ramiprilat след перорално приложение на 5 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици при пациенти със сърдечна недостатъчност.

#### **Hydrochlorothiazide**

Приблизително 70% от hydrochlorothiazide се резорбира след перорално приложение и бионаличността е приблизително 70%. Максимални плазмени концентрации от 70 ng/ml се достигат след 1.5-4 часа след перорално приложение на 12.5 mg hydrochlorothiazide. Максимални плазмени концентрации от 142 ng/ml се достигат 2-5 часа след перорално приложение на 25 mg hydrochlorothiazide. Максимални плазмени концентрации от 260 ng/ml се постигат до 2-4 часа след приложение на 50 mg hydrochlorothiazide. Приблизително 40% от hydrochlorothiazide се свързва с плазмените протеини.

Hydrochlorothiazide се екскретира почти напълно (над 95%) през бъбреците като непроменено вещество. След перорално приложение на единична доза, 50-70% се екскретират до 24 часа.

Лекарството се открива в урината още 60 минути след приема. Елиминационният полуживот е 5-6 часа. Екскрецията намалява при бъбречно увреждане и полуживотът се удължава. Бъбречният клирънс на hydrochlorothiazide е тясно свързан с креатининовия клирънс. При пациенти със степен на гломерулна филтрация под 10 ml/min, само 10% от приложената доза се открива в урината. По-нови изследвания показват, че екскрецията е частично екстраренална (жлъчка).

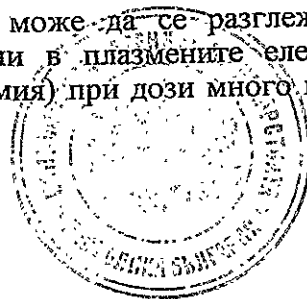
Hydrochlorothiazide преминава в кърмата в малки количества. При чернодробна цироза не се наблюдават съответни промени във фармакокинетиката. Изследвания на фармакокинетиката при пациенти със сърдечна недостатъчност няма.

#### **Ramipril и hydrochlorothiazide**

Едновременното приложение на ramipril и hydrochlorothiazide не променя бионаличността на отделните компоненти. Фиксираната комбинация от 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide и съответната свободна комбинация на 5 mg ramipril и 25 mg hydrochlorothiazide може да се разглеждат като биоеквивалентни.

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

Наблюдавани са предклинични ефекти, които може да се разглеждат като засилена фармакодинамична активност (промени в плазмените електролити, увеличение на юкстагломерулната система и анемия) при дози много по-високи от терапевтичните дози при човека.





Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци, а ефекти по време на феталния период и периода на лактация са отбелязани при плъхове след третиране с високи дози (разширение на бъбречното легенче).

При изследванията върху животни АСЕ инхибиторите индуцират нежелани ефекти върху късното фетално развитие, които предизвикват фетална смърт и вродени малформации, особено върху черепа. Съобщават се също и фетотоксичност, интраутеринно забавяне на растежа и отворен ductus arteriosus. Счита се, че тези аномалии в развитието се дължат частично на прякото действие на АСЕ инхибиторите върху ренин-ангиотензиновата система на плода и отчасти на исхемията, предизвикана от майчината хипотония и намаляването на фетално-плацентарния кръвоток и снабдяването на плода с кислород/хранителни вещества (виж 4.6).

Предклиничните данни, основаващи се на конвенционалните изследвания на основните системи в организма, токсикологията при многократно приложение, генотоксичността и канцерогенността, не показват друг специфичен риск за човека.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Sodium hydrogen carbonate

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium

Pregelatinised starch

Sodium stearyl fumarate.

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца.

### **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

### **6.5 Естество и съдържание на опаковката**

Блистери (алуминий/алуминий) и/или PP-опаковки (securitainer) със сушител и PE капачка.

28 таблетки.

### **6.6 Указания за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, SL-8501 Novo mesto, Slovenia

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР(А)**

Таблетки 2.5 mg/12.5 mg : 37529

Таблетки 5 mg/25 mg: 37530

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

15 декември, 2004 г.

## **10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

23 август, 2005 г.

