

10070096
86/МММБ-58956
22-02-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хартил НСТ 5 mg/25 mg таблетки

Hartil НСТ 5 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Помощни вещества с известно действие

Лактоза монохидрат 50 mg/таблетка.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла, модифицирана под форма на капсула таблетка. Маркирана с делителна черта от двете страни, с надпис „5“ и „25“ от всяка страна на делителната черта от едната страна на таблетката. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

Комбинацията с фиксирана доза е показана при пациенти с кръвно налягане, което не се контролира адекватно само с рамиприл или само с хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Възрастни

Дозата трябва да се определя индивидуално според профила на пациента (вж. т. 4.4) и контрола на артериалното налягане. Включването на фиксираната комбинация рамиприл и хидрохлоротиазид обикновено се препоръчва след титриране на дозата с един от отделните компоненти.

Лечението с Хартил НСТ следва да започне с най-ниската възможна доза. Ако е необходимо, дозата се увеличава прогресивно, за да се постигне желаното артериално налягане. Максимално допустимите дози за монокомпонентите са 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно. Максималната препоръчителна дневна доза е една таблетка от лекарството.

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 спре лечението с него преди започване на лечение с Хартил НСТ.

Ако не е възможно спиране, препоръчва се лечението да започне с най-ниската възможна доза рамиприл (1,25 mg дневно) в свободна комбинация. Впоследствие се препоръчва да се направи смяна с начална дневна доза от не повече от 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Бъбречно увреждане

Хартил НСТ е противопоказан при тежки бъбречни увреждания заради хидрохлоротиазидната съставка (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. т. 4.3).

При пациенти с увредена бъбречна функция може да се наложи намаляване на дозата на Хартил 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 рамиприл и хидрохлоротиазид след приложение само на рамиприл. Максималните разрешени дози са 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид на ден.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леки до средни чернодробни увреждания, лечение с Хартил НСТ трябва да се започва само под строго медицинско наблюдение, при максимална дневна доза от 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Хартил НСТ е противопоказан при тежки чернодробни увреждания (вж. т. 4.3).

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Безопасността и ефикасността на рамиприл при деца все още не са установени.

Данните, които са налични към момента, са описани в точки 4.8, 5.1, 5.2, и 5.3, но не могат да бъдат дадени конкретни препоръки относно дозировката.

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

Хартил НСТ трябва да се приема с течности. Таблетката не трябва да се дъвче, нито чупи.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг АСЕ (ангиотензин конвертиращ ензим) инхибитор, хидрохлоротиазид, други тиазидни диуретици, сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза на ангионевротичен оток (наследствен, идиопатичен или причинен предимно от ангионевротичен оток вследствие на терапия с АСЕ инхибитори или AIIRA (ангиотензин рецепторни антагонисти))
- Едновременно приложение на сакубитрил/валсартан (виж т. 4.4 и 4.5)



- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръв с негативно заредени повърхности (вж. 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 (вж. т. 4.4 и т. 4.6)
- Кърмене (вж. 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 Хартил НСТ (вж. т. 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция
- Чернодробна енцефалопатия
- Едновременната употреба на Хартил НСТ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (гломерулна филтрация, $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Остра респираторна токсичност

Докладвани са много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ARDS) след прием на хидрохлоротиазид. Белодробният оток обикновено се развива в рамките на минути до часове след прием на хидрохлоротиазид. В началото симптомите включват диспнея, треска, белодробна увреда и хипотония. Ако се подозира диагноза ARDS, приложението на Хартил НСТ трябва да се преустанови и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са имали ARDS след прием на хидрохлоротиазид.

Специални групи пациенти

Бременност: не трябва да се започва лечение с ACE инхибитори, като рамиприл, или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) по време на бременността. Освен ако продължителното лечение с ACE инхибитор/АПРА се определя като жизненоважно, лечението на пациентки, планиращи бременност трябва да бъде сменено с други антихипертонични средства с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори/АПРА трябва незабавно да се преустанови, и ако е целесъобразно, да се започне друга съответна терапия (вж. т. 4.3 и т. 4.6).

- Пациенти, изложени на повишен 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 артериалното налягане и влошаване на бъбречната функция поради приема на ACE 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 артериалното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна 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, предизвикващи хипотония

По принцип се препоръчва да се коригира дехидратация, хиповолемиа 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).

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

Първоначалната фаза на лечението изисква специално медицинско наблюдение.

- *Първичен хипералдостеронизъм*

Комбинацията рамиприл + хидрохлоротиазид не представлява избор на лечение при първичен хипералдостеронизъм. Ако рамиприл + хидрохлоротиазид се използва при пациент с първичен хипералдостеронизъм, изисква се внимателно проследяване на нивото на плазмения калий.

- *Старческа възраст*

Вж. т. 4.2.

- *Пациенти с чернодробно заболяване*

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

Хирургична интервенция

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

Наблюдение на бъбречната функция

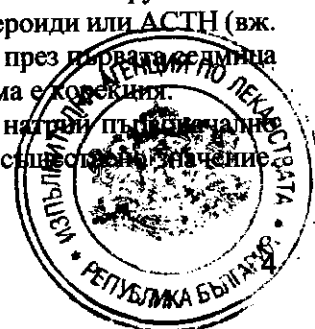
Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на лечението, като дозата следва да се коригира особено в първите седмици на лечението. Особено внимателно наблюдение е нужно при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. т. 4.2). Съществува риск от нарушаване на бъбречната функция особено при пациенти със сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация, или с бъбречно-съдово заболяване, в т.ч. пациенти с хемодинамично значима едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Бъбречна недостатъчност

При пациентите с бъбречни заболявания тиазидите могат да предизвикат уремия. При пациенти с увредена бъбречна функция може да се проявят 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 (вж. 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 хидрохлоротиазид може да доведат до нарушение в баланса на течностите и електролитите (хипокалиемиа, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Въпреки че хипокалиемиа може да се развие по време на употребата на тиазидни диуретици, съвместното приложение на рамиприл може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемиа. Рискът от хипокалиемиа е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с ускорена диуреза, при пациенти с нарушения на електролитите и при пациенти, приемащи едновременно лечение с кортикостероиди или АСТН (вж. т. 4.5). Първото измерване на плазмените нива на калия трябва да се направи през първата седмица след началото на лечението. В случай че нивата на калий са ниски, необходима е 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.

Има данни, че тиазидите повишават бъбречната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Проследяване на електролитите: Хиперкалиемия

Хиперкалиемия се наблюдава при някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително Хартил НСТ. Пациентите, изложени на риск от развиване на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, на възраст (над 70 години), с неконтролиран захарен диабет или пациенти, приемащи калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици и други повишаващи нивото на калия в плазмата активни вещества, или при състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременно използване на изброените средства и вещества се счита за уместно, препоръчва се регулярното проследяване на серумните калиеви нива (вж. т. 4.5).

Проследяване на електролитите: Хипонатриемия

При някои пациенти, лекувани с рамиприл, е наблюдаван синдром на недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), последван от хипонатриемия. Препоръчва се редовно проследяване на нивата на натрия в серума при пациентите в старческа възраст и при такива, които са изложени на риск от развитие на хипонатриемия.

Чернодробна енцефалопатия

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

Хиперкалциемия

Хидрохлоротиазид стимулира обратната бъбречна абсорбция на калция и може да предизвика хиперкалциемия. Това може да повлияе резултатите от изследване на паратироидна функция.

Ангионевротичен оток

Има случаи на ангионевротичен оток при пациенти лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. т. 4.8). Този риск от ангионевротичен оток (напр. подуване на дихателните пътища или езика, с или без дихателни нарушения) може да се повиши при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да причинят ангионевротичен оток като mTOR (таргет на рапамицин за бозайници) инхибитори (напр. темсилолимус, еверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или непротилин (NEP) инхибитори (като рацекадотрил). Комбинацията на рамиприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради увеличения риск от ангионевротичен оток (вж. т. 4.3 и 4.5).

При поява на ангионевротичен оток, лечението с Хартил НСТ трябва да се прекрати.

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

Съобщават се и случаи на интестинален ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. т. 4.8). Тези пациенти се оплакват от коремна болка (с или без гадене или повръщане).

Симптомите на интестинален ангионевротичен оток отшумяват след спиране приема на ACE инхибитора.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Вероятността от анафилактичните и анафлактоидни реакции към отрова от насекоми и други алергени се повишават по време на терапия с ACE инхибитори. Трябва да се обмисли вариант за временно прекъсване на лечението с Хартил НСТ преди десенсибилизацията.

Неутропения/агранулоцитоза



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

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамид или сулфонамид-производни лекарства може да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро започващо намаляване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е да се спре приемът на хидрохлоротиазид, възможно най-скоро. Навремененно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

Етнически различия

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

Както и при други АСЕ инхибитори, рамиприл 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

Хидрохлоротиазид 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

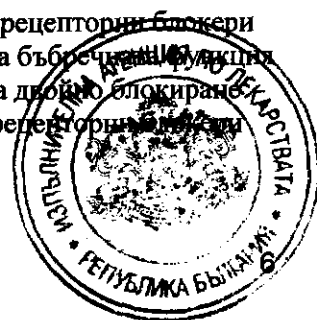
Има съобщения за кашлица вследствие използването на АСЕ инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и отзвучава след спиране на лечението. Индуцираната от АСЕ инхибитор кашлица трябва да бъде включена в диференциалната диагноза на кашлицата.

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 активизиране на системен лупус еритематодес.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).



Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, въз основа на данни от Датския национален регистър на раковите заболявания, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да бъдат вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се намали до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат незабавно изследвани, включително да бъдат направени по възможност хистологични изследвания на биопсичен материал. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Хартил НСТ съдържа лактоза монохидрат и натрий.

Пациенти с редки наследствени заболявания, включващи галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 мг) на таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Противопоказани комбинации

Едновременното приложение на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказано тъй като то увеличава риска от ангионевротичен оток (вж. т. 4.3 и 4.4). Лечението с рамиприл не трябва да започва до 36 часа след приемане на последната доза сакубитрил/валсартан. Лечението със сакубитрил/валсартан не трябва да започва до 36 часа след приемане на последната доза Хартил НСТ.

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 анафилактични реакции (вж. 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 и комбинации със фиксирани дози сулфаметоксазол (ко-тримоксазол), такролимус, циклоспорин): Може да настъпи хиперкалиемия, поради което е нужно стриктно наблюдение.

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

Вазопресорни симпатомиметици и други вещества (изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин, норепинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл: Препоръчва се проследяване на кръвното налягане.
Освен това е възможно отслабване на действието на вазопресорните симпатикомиметици от хидрохлоротиазид.

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

Тиазидните диуретици могат да повишат риска от тежки реакции на свръхчувствителност свързани с лечението с алопуринол, главно при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Литиеви соли: Литиевата екскреция може да бъде понижена от АСЕ инхибиторите, което да доведе до повишаване на литиевата токсичност. 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 АСЕ инхибитори. Поради това не е препоръчително да се комбинира Хартил НСТ с литий.

Противодиабетни средства, в това число инсулин: Възможно е настъпване на хипергликемични реакции. Хидрохлоротиазид може да намали действието на лекарствените средства за лечение на диабет. Поради това се препоръчва стриктно наблюдение на кръвната захар в началната фаза на съвместното приложение.

Нестероидни и противовъзпалителни лекарства и ацетилсалицилова киселина: Трябва да се предвиди намаляването на антихипертензивния ефект на Хартил НСТ. Освен това, едновременния прием на АСЕ инхибитори и нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и до увеличение на калиевите нива в кръвта.

Перорални антикоагуланти: Противовъсърващото действие може да бъде намалено поради едновременната употреба на хидрохлоротиазид.

Кортикостероиди, АСТН, амфотерицин В, карбеноксолон, поемане на големи количества лакрица, слабители (при продължителна употреба) и други калиуретични или намаляващи 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, хипомагнезиемия).

Метилдопа: Възможна хемолиза.

Холестирамин или други йонообменни вещества за ентерално приложение: Намалено абсорбиране на хидрохлоротиазид. Сулфонамидните диуретици трябва да бъдат приемани поне 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 прилагане с хидрохлоротиазид; поради това е нужно строго проследяване на нивата на серумния калций.

Карбамазетин: Риск от хипонатриемия поради допълнителния ефект на хидрохлоротиазид.

Контрастни вещества, съдържащи йод: В случай на дехидратация, причинена от диуретици, включително хидрохлоротиазид, съществува повишен риск от сериозно бъбречно увреждане, особено при използване на значителни дози контрастни вещества, съдържащи йод.

Пеницилин: Хидрохлоротиазид се излъчва в дисталния тубулус и намалява екскрецията на пеницилина.

Хинин: Хидрохлоротиазид намалява екскрецията на хинина.

Хепарин: възможно е повишение на калиевите концентрации в серума.

mTOR инхибитори или вилдаглиптин: Повишен риск на ангионевротичен оток е възможен при пациенти, приемащи съпътстващи лекарства, като mTOR инхибитори (напр. темсиrolimus, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. При започване на лечението е необходимо повишено внимание (вж. т. 4.4).

Неприлизин (NEP) инхибитори: Докладвано е за повишаване на риска от ангионевротичен оток при едновременната употреба на ACE инхибитори и NEP инхибитор, като рацекадотрил (вж. т. 4.4).

Сакубитрил/валсартан

Едновременното приложение на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказано защото увеличава риска от ангионевротичен оток.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни, касаещи риска от тератогенност след приемане на ACE инхибитори по време на първия триместър от 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 други антихипертензивни 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/ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) 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) при хора. (Вж. 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 АСЕ инхибитори, трябва да се поставят под стриктно наблюдение за евентуална хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също т. 4.3 и т. 4.4).

В случай на продължителна употреба по време на третия триместър от бременността хидрохлоротиазид може да предизвика фето-плацентарна исхемия и риск от забавено развитие. Освен това случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени са съобщавани рядко при употреба малко преди раждането. Хидрохлоротиазид може да намали плазмения обем и утероплацентарния кръвоток.

Кърмене

Употребата на Хартил НСТ е противопоказана при кърмене.

Рамиприл и хидрохлоротиазид се излъчват в кърмата в такава степен, че е вероятно да окажат ефект върху кърмачето, ако терапевтични дози от рамиприл и хидрохлоротиазид се приемат от кърмачката. Тъй като наличната информация относно употребата на рамиприл при кърмене не е достатъчна, той не се препоръчва, а за предпочитане е назначаването на други лекарства с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Хидрохлоротиазид се излъчва в кърмата при хора. Приемът на тиазиди от кърмещи майки през периода на кърмене е свързан с намаление или дори потискане на лактацията. Възможни са свръхчувствителност към активни вещества, производни на сулфонамидите, хипокалиемия и ядрен иктер. Поради възможността за възникване на сериозни реакции при кърмачета към двете активни вещества, трябва да се прецени дали да се прекъсне кърменето или лечението, предвид значението на терапията за майката.

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 преминаване от прием на други лекарствени продукти. 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

Обобщение на профила на безопасност

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

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Честотата на нежеланите реакции се определя по 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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяка честотна група нежеланите реакции са подредени в низходящ ред по тяхната тежест.

	Чести:	Нечести:	Много редки:	С неизвестна честота:
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>				Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		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 на фона на загуба на течности
<i><u>Нарушения на имунната система</u></i>				Анафилактични или анафилктоидни реакции или към рамиприл или анафилактична реакция към хидрохлоротиазид, увеличаване на антинуклеарните антитела
<i><u>Нарушения на ендокринната система</u></i>				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
<i><u>Нарушения в метаболизма и храненето</u></i>	Недостатъчен контрол на захарния диабет, намален глюкозен толеранс, повишаване на кръвната захар, пикочната киселина в кръвта, влошаване на съществуваща	Анорексия, намален апетит Намаляване на нивото на калий в кръвта, жажда, вследствие на хидрохлоротиазид	Калият в кръвта се повишава вследствие на рамиприл	Намаляване на натрия в кръвта Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипонатриемия, хипокалиемия, хиперкалциемия, хипернатриемия, хиперосмолярност



	подагра, повишаване на холесторола и/или триглицеридите в кръвта вследствие на хидрохлоро- тиазид			вследствие на хидрохлоротиазид
<u>Психични нарушения</u>		Депресивно настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушения на съня, в това число сънливост		Състояние на обърканост, безпокойство, нарушена концентрация
<u>Нарушения на нервната система</u>	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
<u>Нарушения на очите</u>		Зрителни нарушения, включително замъглено зрение, конюнктивит		Ксантопсия, намалена лакримация вследствие на хидрохлоротиазид, хороидален излив, вторична остра закритоъгълна глаукома и/или остра миопия (късогледство) поради хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на ухото и лабиринта</u>		Шум в ушите		Слухови нарушения
<u>Сърдечни нарушения</u>		Миокардна исхемия, в това число стенокардия, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен оток		Миокарден инфаркт



<u>Съдови нарушения</u>		Хипотония, намаляване на ортостатичното кръвно налягане, синкоп, хиперемия		Тромбоза на фона на тежка загуба на течности, съдова стеноза, хипоперфузия, синдром на Рейно, васкулит
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>	Непродуктивна, дразнеща кашлица, бронхит	Синузит, диспнея, назална конгестия	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)	Бронхоспазъм, включително влошаване на съществуваща астма Алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен едем вследствие на хидрохлоротиазид
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>		Стомашно-чревно възпаление, нарушения в храносмилането, стомашен дискомфорт, диспепсия, гастрит, гадене, запек Гингивит вследствие на хидрохлоротиазид	Повръщане, афтозен стоматит, глосит, диария, болка в горната част на корема, сухота в устата	Панкреатит (съобщава се за много редки случаи с фатален изход при ACE инхибитори), увеличаване на панкреасните ензими, ангионевротичен оток на тънките черва Сиалoadенит вследствие на хидрохлоротиазид
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>		Холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко се съобщава за фатален изход), повишаване на чернодробния ензим и/или билирубина Калкулозен холецистит вследствие на хидрохлоротиазид		Остра чернодробна недостатъчност, холестатична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане



<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>		Ангионевротичен оток, като в изключителни случаи обструкцията на респираторните пътища вследствие на отока може да има фатален изход; псориазиподобен дерматит, хиперхидроза, обрив, особено макуло-папуларен, прурит, косопад		Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, полиморфен еритем, пемфигус, влошаване на съществуващ псориазис, ексфолиативен дерматит, фотосенсибилизация, онихолиза, пемфигоиден или подобен на лишеи екзантем или енантем, уртикария Системен лупус еритематодес вследствие на хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>		Миалгия		Артралгия, мускулни спазми Мускулна слабост, костно-мускулна скованост, тетания вследствие на хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>		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 хидрохлоротиазид
<u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u>		Преходна еректилна импотентност		Намалено либидо, гинекомастия
<u>Общи нарушения и ефекти на</u>	Умора, астения	Болка в гръдния кош, пирексия		



<u>мястото на приложение</u>				
------------------------------	--	--	--	--

Описание на избрани нежелани реакции

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността на рамиприл е наблюдавана при 325 деца и юноши, на възраст от 2 до 16 години, в 2 клинични изпитвания. Докато естеството и степента на тежест на нежеланите реакции са сходни с тези при възрастните, при децата честотата на следните реакции е по-висока:

- Тахикардия, назална конгестия и ринит, и конюнктивит – „чести“ (т.е. $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при педиатрични пациенти, и „нечести“ (т.е. $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) при възрастни пациенти.
- Тремор и уртикария – „нечести“ (т.е. $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) при педиатрични пациенти докато при възрастни пациенти са „редки“ (т.е. $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Като цяло профилът на безопасност на рамиприл при педиатрични пациенти не се различава съществено от този при възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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 с хиперплазия на простатата) предозирането на хидрохлоротиазид може да предизвика остро задържане на урина.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ACE инхибитори и диуретици, рамиприл и диуретици, АТС код: C09BA05

Механизъм на действие

Рамиприл

Рамиприлат, активният метаболит на прекурсора рамиприл, 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 брадикининовия разпад водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II също така стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат предизвиква намаляване на освобождаването на алдостерон. Средностатистическото реагиране на монотерапия с ACE инхибитор е по-слабо при чернокожи хипертоници (от афро-карибски произход) (обикновено хипертонични пациенти с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивното 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 антихипертензивно действие на хидрохлоротиазид биха могли да включват: промяна в натриевия баланс, намаляването на извънклетъчната вода и обема на плазмата, промяна на бъбречно-съдовата резистентност, както и намалената реакция към норепинефрин и ангиотензин II.

Фармакодинамични ефекти

Рамиприл

Включването на рамиприл предизвиква изразено намаляване на периферната артериална резистентност. По принцип не се наблюдават основни промени в бъбречния плазмен поток и скоростта на гломерулната филтрация. Включването на рамиприл при пациенти с хипертония води до намаляване на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно ускоряване на сърдечния ритъм.

При повечето пациенти антихипертензивният ефект 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. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено е с продължителност 24 часа.

Максималният антихипертензивен ефект на продължително лечение с рамиприл обикновено се проявява след 3-4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект се запазва при дългосрочна терапия в продължение на 2 години.

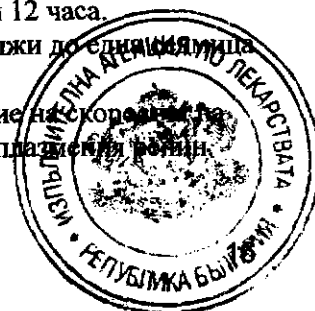
Внезапното прекратяване на приема на рамиприл не предизвиква бърз и прекомерен обратен ефект на повишение на кръвното налягане.

Хидрохлоротиазид

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

Началото на антихипертензивното действие е след 3 до 4 дни и може да продължи до следващата след прекъсване на терапията.

Ефектът на понижаване на кръвното налягане се съпровожда от леко увеличение на скоростта на гломерулна филтрация, на бъбречно-съдовата резистентност и активността на плазменния ренин.



Клинична ефикасност и безопасност

Едновременно приложение на рамиприл-хидрохлоротиазид

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

Данни от клинични изпитвания на двойна блокада на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС):

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативна доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23 – 1,35) за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли чрез стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7 – 2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0 – 4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7 – 10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация



В едно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% първична хипертония), на възраст 6-16 години, пациентите са приемали ниска, средна или висока доза от рамиприл, с цел постигане на плазмени концентрации на рамиприл, отговарящи на дозовия диапазон при възрастни от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg, според телесното тегло. След 4 седмици рамиприл не е показал ефективност по отношение на крайната точка за понижаване на систолното артериално налягане, но е понижил диастолното артериално налягане при най-високата доза. Средната и високата дози от рамиприл са показали значително понижение на систолното и диастолното АН при деца с потвърдена хипертония.

Този ефект не е наблюдаван в едно 4-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване с повишаване на дозите, при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% първична хипертония), в което диастолното и систолното артериално налягане са показали слабо, но незначимо статистически възстановяване към изходните стойности, при трите изпитвани дозови нива (ниска доза (0,625 mg – 2,5 mg), средна доза (2,5 mg – 10 mg) или висока доза (5 mg – 20 mg) от рамиприл, според телесното тегло. При педиатрична популация на изпитването не е наблюдаван линеен отговор към дозите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Рамиприл

Абсорбция

След перорален прием, рамиприл бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт, като пиковите плазмени концентрации се достигат до един час. На базата на възстановеното количество в урината, степента на абсорбиране е най-малко 56% и не се влияе значително от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорален прием на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%.

Пиковите плазмени концентрации на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Стабилните плазмени концентрации на рамиприлат след прием веднъж дневно на обичайните дози рамиприл се достигат приблизително на четвъртия ден от лечението.

Разпределение

Свързването със серумните протеини на рамиприл е около 73%, а това на рамиприлат – около 56%.

Биотрансформация

Рамиприл се метаболизира почти напълно до рамиприлат и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкурониди на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно чрез бъбреците. Плазмените концентрации спадат в рамките на няколко фази. Поради здравето си, наситено свързване с АСЕ и бавната дисоциация от ензима, рамиприлат се отличава с продължителна фаза на окончателно елиминиране при много ниски плазмени концентрации. След няколко еднократни дневни дози рамиприл, ефективният полуживот на концентрациите на рамиприлат 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 рамиприлат.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. т. 4.2):

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

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. т. 4.2):



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

Кърмене:

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

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на рамиприл е проучен при 30 педиатрични пациенти с хипертония, на възраст 2-16 години, с тегло ≥ 10 kg. След приложение на дози от 0,05 до 0,2 mg/kg рамиприл се метаболизира бързо и екстензивно до рамиприлат. Пиковите плазмени концентрации на рамиприлат са достигнати след 2-3 часа. Клирънсът на рамиприлат е силно свързан с телесното тегло ($p < 0,01$) и дозата ($p < 0,001$). Клирънсът и обемът на разпределение нарастват с повишаване възрастта на децата във всяка дозова група. С дозата от 0,05 mg/kg при децата е постигната степен на експозиция сходна с тази при възрастни, лекувани с рамиприл в доза от 5mg. Дозата от 0,2 mg/kg при децата е довела до повишаване в степента на експозиция над максималната препоръчителна доза от 10 mg дневно при възрастни.

Хидрохлоротиазид:

Абсорбция

След перорален прием около 70% от хидрохлоротиазид се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Пиковите плазмени концентрации на хидрохлоротиазид се достигат в рамките на 1,5 до 5 часа.

Разпределение

Свързването на хидрохлоротиазид с плазмените протеини е 40%.

Биотрансформация

Хидрохлоротиазид подлежи на незначителен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид 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 бъбречно увреждане (вж. т. 4.2):

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

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. т. 4.2):

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

Рамиприл и Хидрохлоротиазид

Съвместното приложение на рамиприл и хидрохлоротиазид не засяга тяхната бионаличност. Комбинираният продукт може да се счита за биоеквивалент на продуктите, съдържащи отделните компоненти.

5.3 Предклинични данни за безопасност



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

Не са провеждани проучвания за мутагенност и канцерогенност 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.

Необратимо увреждане на бъбречната функция е наблюдавано при много млади плъхове след приложение на еднократна доза от рамиприл.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (Е 464)
Кросповидон (Е 1202)
Микрокристална целулоза
Натриев стеарилфумарат

6.2 Несъвместимости

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, за 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, 2 x14, 300 (10 x 30) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.
Унгария



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Хартил НСТ 5 mg/25 mg таблетки: Рег.№: 20070096

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 09.10.2007 г.

Дата на последно подновяване: 19.10.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2021 г.

