

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
НА ПРОДУКТА 2005053	
Към Рег. №	
Разрешение № B6/MMP-57585	
Одобрение №	27.01.2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РамиХЕКСАЛ комп 5 mg/25 mg таблетки
RamiHEXAL comp 5 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие: натрий 4 mg в една таблетка
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, елипсовидни, плоски, с делителна черта и щампа от едната страна „R 30”
Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинацията с фиксирани дози е показана при пациенти, при които кръвното налягане не може да бъде контролирано с рамиприл или хидрохлоротиазид, приложени самостоятелно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчително е РамиХЕКСАЛ комп да се приема веднъж дневно, по едно и също време на деня, обикновено сутрин.

РамиХЕКСАЛ комп може да се приема преди, по време или след хранене, тъй като приема на храна не променя бионаличността му (вж. точка 5.2).

Таблетките РамиХЕКСАЛ комп трябва да се приемат с течност. Таблетките трябва да се приемат цели, без да се сдъвкват или чупят.

Възрастни:

Дозировката трябва да бъде индивидуализирана според състоянието на пациента (вижте точка 4.4) и контрола на кръвното налягане. Приложението на фиксираната комбинация рамиприл и хидрохлоротиазид се препоръчва само след индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти.

Лечението с РамиХЕКСАЛ комп трябва да бъде започнато с най-малката налична доза. При необходимост дозата може да се повишава до достигане на таргетното кръвно налягане; максималните разрешени дози са 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

Специални популации

Пациенти, лекувани с диуретици



При пациенти, лекувани едновременно и с диуретици, се препоръчва повишено внимание поради вероятност от хипотония в началото на лечението. Да се има предвид намаляване на дозата на диуретика или спирането му преди започване на лечението с РамиХЕКСАЛ комп.

Ако прекъсване на диуретика не е възможно, препоръчва се лечението да започне с възможно най-ниската доза рамиприл (1,25 mg/ден) в свободна комбинация. Препоръчително е също плавно да се извърши преминаване към начална доза непревишаваща 2,5 mg рамиприл/12,5 mg хидрохлоротиазид.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

РамиХЕКСАЛ комп е противопоказан при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) поради съдържанието на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.3).

При пациенти с нарушена бъбречна функция може да е необходимо намаляване на дозите РамиХЕКСАЛ комп. Пациенти със стойности на креатининовия клирънс между 30 и 60 ml/min трябва да бъдат лекувани само с най-ниските фиксирани дозови комбинации на рамиприл и хидрохлоротиазид и само след самостоятелно приложение на рамиприл. Максималните разрешени дози са 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност лечението с РамиХЕКСАЛ комп трябва да се започне само под строго наблюдение от лекар и максималните дневни дози да са 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид. РамиХЕКСАЛ комп не трябва да се прилага при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

Началните дози трябва да бъдат по-ниски и последващото титриране да бъде по-постепенно, поради повишения риск от нежелани реакции, особено при много стари и немощни пациенти.

Педиатрична популация

Не се препоръчва приложение на РамиХЕКСАЛ комп при деца и юноши под 18 години поради липса на достатъчно данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към активното вещество, други АСЕ (ангиотензин-конвертиращ ензим) инхибитори, хидрохлоротиазид, други тиазидни диуретици, сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- ангионевротичен едем в анамнезата (наследствен, идиопатичен или свързан с лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА))
- екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- значителна двустранна или едностранна стеноза на бъбречните артерии при пациенти с един функциониращ бъбрек
- бременност и кърмене (вж. точка 4.6)
- тежко нарушение на бъбречната функция с креатининов клирънс под 30 ml/min при пациенти, които не са на диализа
- клинично значими нарушения на електролитния баланс, които може да се влошат след лечение с РамиХЕКСАЛ комп (вж. точка 4.4)
- тежко нарушение на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия
- едновременна употреба на АСЕ инхибитори – включително рамиприл-хидрохлоротиазид – или ангиотензин рецепторни антагонисти с алискирен при пациенти със захарен диабет тип II (вж. точка 4.5).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. РамиХЕКСАЛ комп не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



заболяване. Лечението трябва да се преустанови незабавно в случай на чернодробна енцефалопатия.

Хиперкалциемия

Хидрохлоротиазид стимулира бъбречната реабсорбция на калций и може да причини хиперкалциемия. Той може да повлияе на резултатите от тестовете за паратиреоидната функция.

Ангиоедем

Ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение с Рамихексал комп не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

В случай на ангиоедем, лечението с рамиприл/хидрохлоротиазид трябва да се прекрати и незабавно да се започне спешна терапия. Пациентът трябва да бъде наблюдаван поне 12-24 часа и не трябва да бъде изписван до пълното отшумяване на симптомите.

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори се съобщава интестинален ангиоедем (вж. точка 4.8). Тези пациенти се оплакват от коремна болка (с или без гадене и повръщане). Симптомите на интестинален ангиоедем отшумяват след спиране лечението с АСЕ инхибитора.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Рискът и тежестта на анафилактичните и анафилактоидните реакции към отровата на насекоми и други алергени се повишават при АСЕ инхибиция. Преди десенсибилизация трябва да се обмисли временно прекратяване на лечението с рамиприл/хидрохлоротиазид.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, а също е докладвано и потискане на костния мозък. Препоръчително е да се проследява броят на белите кръвни клетки, за да се установи възможна левкопения. По-често мониториране се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия), както и всички пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, предизвикващи промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и остра закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро настъпващо намаление на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.

Първоначално лечението е спиране на хидрохлоротиазида възможно най-скоро. Ако вътреочното налягане остава без контрол, може да се има предвид и своевременно клинично или хирургично лечение. Към рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да се включи и анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.



нарушаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация, както и с увреждане на бъбречните съдове, включително пациенти с хемодинамично значима едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречно заболяване тиазидите може да провокират уремия. При пациенти с нарушена бъбречна функция може да се наблюдават кумулативни ефекти на активното вещество. Ако прогресиращата бъбречна недостатъчност се изяви чрез повишаване на протеинния азот, е необходимо внимателно преоценяване на терапията, като се обмисли прекратяване на терапията с диуретик (вж. точка 4.3).

Употребата на АСЕ инхибитори – включително рамиприл/хидрохлоротиазид – или ангиотензин рецепторни антагонисти с алискирен, трябва да се избягва при пациенти с бъбречно нарушение ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.5).

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти, приемащи диуретик, трябва периодично, на подходящи интервали от време, да се определят серумните нива на електролитите.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, може да предизвикат нарушено равновесие на течностите и електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза).

Въпреки че с употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, съпътстващата терапия с рамиприл може да редуцира индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с бърза диуреза, пациенти, които не получават достатъчно електролити, и при пациенти на кортикостероидна терапия или терапия с АКТХ (вж. точка 4.5). Първите измервания на плазмените нива на калий трябва да се направят през първата седмица след започване на лечението. Ако се установят ниски нива на калий, дозата трябва да бъде коригирана.

Възможно е да възникне хипонатриемия поради разреждане. Понижаването на нивата на натрий може първоначално да бъде асимптоматично и затова е важно да бъдат редовно проследявани. Изследванията трябва да бъдат по-чести при хора в старческа възраст и при пациенти с цироза.

Установено е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Проследяване нивата на електролитите: хиперкалиемия

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Проследяване нивата на електролитите: хипонатриемия

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия са наблюдавани при някои пациенти, приемащи лечение с рамиприл.

Препоръчва се редовно мониториране на серумните нива на натрий при пациенти в старческа възраст и други пациенти, изложени на риск от хипонатриемия.

Чернодробна енцефалопатия

Електролитни нарушения, дължащи се на терапия с диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно



заболяване. Лечението трябва да се преустанови незабавно в случай на чернодробна енцефалопатия.

Хиперкалциемия

Хидрохлоротиазид стимулира бъбречната реабсорбция на калций и може да причини хиперкалциемия. Той може да повлияе на резултатите от тестовете за паратиреоидната функция.

Ангиоедем

Ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл. Лечение с Рамихексал комп не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

В случай на ангиоедем, лечението с рамиприл/хидрохлоротиазид трябва да се прекрати и незабавно да се започне спешна терапия. Пациентът трябва да бъде наблюдаван поне 12-24 часа и не трябва да бъде изписван до пълното отшумяване на симптомите.

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори се съобщава интестинален ангиоедем (вж. точка 4.8). Тези пациенти се оплакват от коремна болка (с или без гадене и повръщане). Симптомите на интестинален ангиоедем отшумяват след спиране лечението с АСЕ инхибитора.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Рискът и тежестта на анафилактичните и анафилактоидните реакции към отровата на насекоми и други алергени се повишават при АСЕ инхибиция. Преди десенсибилизация трябва да се обмисли временно прекратяване на лечението с рамиприл/хидрохлоротиазид.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, а също е докладвано и потискане на костния мозък. Препоръчително е да се проследява броят на белите кръвни клетки, за да се установи възможна левкопения. По-често мониториране се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия), както и всички пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, предизвикващи промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Хороидален излив, остра миопия и остра закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро настъпващо намаление на зрителната острота или болка в очите и обичайно възникват в рамките на часове до седмици от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението.

Първоначално лечението е спиране на хидрохлоротиазида възможно най-скоро. Ако вътреочното налягане остава без контрол, може да се има предвид и своевременно клинично или хирургично лечение. Към рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да се включи и анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.



Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на РамиХЕКСАЛ комп и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Етнически особености

Употребата на ACE инхибиторите води до по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с останалите. Както и другите ACE инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен в понижаването на артериалното налягане при чернокожи пациенти, вероятно заради по-високата честота на хипертония с ниски нива на ренин при чернокожата популация.

Спортисти

Хидрохлоротиазид може да доведе до положителен допинг тест.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидната терапия може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет е възможно да се наложи корекция на дозата на инсулин или на пероралните хипогликемични средства. По време на терапия с тиазиди може да се изяви латентният захарен диабет.

Повишени нива на холестерол и триглицериди се свързват с тиазидната диуретична терапия. При някои пациенти на тиазидна терапия е възможно да се появи хиперурикемия или изявена подагра.

Кашлица

Съобщавана е кашлица при употреба на ACE инхибитори, характерна непродуктивна и продължителна кашлица, която отшумява след прекратяване на терапията. Индуцираната от ACE инхибитори кашлица трябва да се има предвид при диференциална диагноза на кашлица.

Други

Реакции на свръхчувствителност може да възникнат при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Съобщена е вероятност за екзацербация или активиране на системен лупус еритематодес.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на ACE инхибитори, включително рамиприл-хидрохлоротиазид, с други лекарства, блокиращи системата ренин-ангиотензин, каквито са антагонистите на рецептора за ангиотензин или алискирен (вж. точка 4.5).

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, 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 действат като 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 сведе до минимум рискът от рак на кожата.



Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно зарядени повърхности като диализа или хемофилтрация с някои високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат може да повишат риска от тежки анафилактоидни реакции (вж. точка 4.3). Ако се налага такова лечение, трябва да се обмисли използването на различен вид диализни мембрани или различен клас антихипертензивно средство.

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин с АСЕ инхибитори, антагонисти на рецептора за ангиотензин или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, АРБ или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с монотерапия (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Препоръчва се следене на кръвното налягане, бъбречната функция и електролитите при пациенти, лекувани едновременно с рамиприл/хидрохлоротиазид и други лекарства, които повлияват системата ренин-ангиотензин (вижте точка 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори, включително рамиприл-хидрохлоротиазид, или антагонисти на рецептора за ангиотензин с алискирен трябва да се избягва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на глумерулна филтрация GFR < 30 ml/min) (вж. точка 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори, включително рамиприл-хидрохлоротиазид, или антагонисти на рецептора за ангиотензин с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.3).

Предпазни мерки при употреба

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи заместители на солта, както и други активни вещества, повишаващи плазменния калий

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с рамиприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато рамиприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на рамиприл/хидрохлоротиазид с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Циклоспорин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.



Хепарин

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат артериалното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, остра интоксикация с алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин).
Трябва да се очаква повишаване на риска от хипотония (вж. точка 4.2 относно диуретици).

Вазопресорни симпатомиметици и други вещества (епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл

Препоръчва се мониториране на артериалното налягане.

Освен това, ефектът от вазопресорните симпатикомиметици може да бъде отслабен от хидрохлоротиазид.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които може да променят кръвната картина

Повишен риск от хематологични реакции (вж. точка 4.4).

Литиеви соли

Екскрецията на литий може да се потисне от АСЕ инхибиторите и да се повиши литиевата токсичност. Нивата на литий трябва да се мониторира. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да повиши допълнително риска от литиева токсичност с АСЕ инхибитори. Поради това не се препоръчва комбинирането на рамиприл и хидрохлоротиазид с литий.

Антидиабетни продукти, включително инсулин

Възможно е да възникне хипогликемия. Хидрохлоротиазид може да отслаби ефектите на антидиабетните продукти. Поради това в началото на съпътстващото приложение се препоръчва особено стриктно мониториране на кръвната глюкоза.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) и ацетилсалицилова киселина

Трябва да се очаква понижаване на антихипертензивния ефект на рамиприл/хидрохлоротиазид. Освен това едновременното приложение на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и до засилена калиемия.

Перорални антикоагуланти

Антикоагулантният ефект може да се понижи при едновременна употреба с хидрохлоротиазид.

Кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин В, карбеноксолон, големи количества ликорис, лаксативи (при продължителна употреба) и други калиуретични или понижавачи плазмения калий средства

Повишен риск от хипокалиемия.

Дигиталисови продукти, вещества, за които е известно, че удължават QT интервала и антиаритмични продукти

Възможно е повишаване на тяхната проаритмична токсичност или понижаване на антиаритмичния им ефект на фона на електролитни нарушения (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия).

Метилдопа

Възможна хемолиза.

Холестирамин или други ентерално приложени йонообменни вещества

Понижена резорбция на хидрохлоротиазид. Сулфонамидните диуретици трябва да се прилагат поне един час преди или четири до шест часа след прилагане на тези лекарства.



Кураре-подобни миорелаксанти

Възможно потенциране и удължаване на мускулната релаксация.

Калциеви соли и лекарства, повишаващи плазменния калций

Трябва да се очакват повишени серумни концентрации на калций в случай на едновременно приложение с хидрохлоротиазид; поради това е необходимо стриктно мониториране на серумния калций.

Карбамазепин

Риск от хипонатриемия поради адитивния ефект на хидрохлоротиазид.

Йод-съдържащи контрастни вещества

При дехидратиране, предизвикано от диуретици, включително хидрохлоротиазид, има повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено в дозите, в които се използват йод-съдържащите контрастни вещества.

Пеницилин

Хидрохлоротиазид се екскретира в дисталните тубули и понижава екскрецията на пеницилин.

Хинин

Хидрохлоротиазид намалява екскрецията на хинин.

Лекарствени продукти, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (виж точка 4.3 и 4.4).

Повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, приемащи едновременно лекарства, като mTOR инхибитори (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин (вж. точка 4.4).

Триметоприм и във фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)

Повишена честота на хиперкалиемия е наблюдавана при пациенти, приемащи ACE инхибитори и триметоприм и във фиксирани дозови комбинации със сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол).

Рацекадотрил

Съобщава се за потенциално повишен риск от ангиоедем при едновременна употреба на ACE – инхибитори и НЕП инхибитори (НЕП – неутрални ендопептидази), като рацекадотрил (виж точка 4.4).

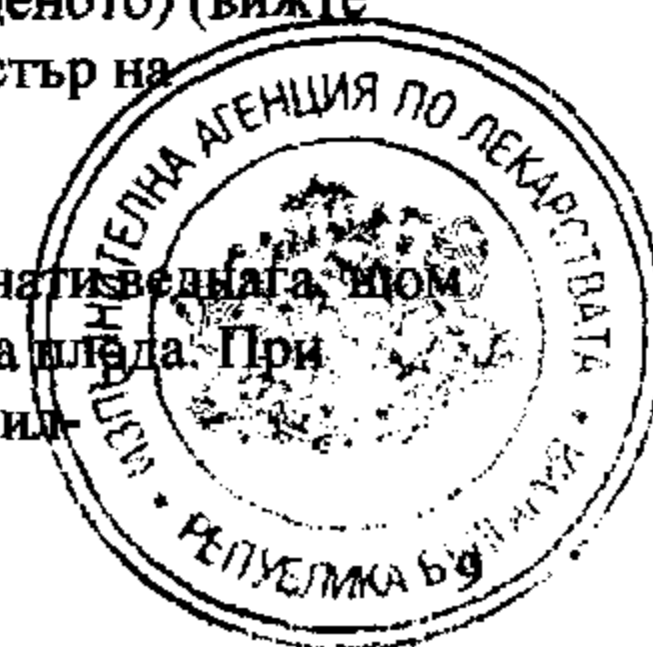
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). ACE инхибиторите могат да причинят увреждане на плода или новороденото, дори смърт, ако се прилагат при бременни. Документирани са няколко десетки такива случаи в световната литература.

Продължителната експозиция на ACE инхибитори/ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на втория и третия триместър може да индуцира фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне в осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия на новороденото) (вижте точка 5.3). Освен това, ако ACE инхибитор е бил приеман през първия триместър на бременността има потенциално увеличен риск от вродени дефекти.

При установяване на бременност, ACE инхибиторите трябва да бъдат прекъснати веднага. Иом е възможно и редовно да се провежда мониториране на феталното развитие на плода. При пациентки, планиращи бременност, ACE инхибитори (включително и рамиприл-



хидрохлоротиазид) не трябва да се прилагат. Жените в детородна възраст трябва да бъдат информирани за възможните рискове, а ACE инхибиторите (включително и рамиприл-хидрохлоротиазид) могат да се прилагат само след внимателно обсъждане и като се вземат под внимание индивидуалните ползи и рискове.

Ако експозицията на ACE инхибитори е възникнала след втория триместър на бременността, се препоръчва преглед с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вижте точки 4.3 и 4.4).

В случай на продължителна експозиция на хидрохлоротиазид по време на третия триместър на бременността може да причини фето-плацентарна исхемия и риск от забавяне на растежа. Освен това са съобщавани редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени при експозиция около термина.

Хидрохлоротиазид може да намали плазменния обем, както и утероплацентарния кръвоток.

Кърмене

Комбинацията рамиприл/хидрохлоротиазид е противопоказана през периода на кърмене. Рамиприл и хидрохлоротиазид се екскретират в кърмата в количества, при които са възможни ефекти върху кърмачето, ако кърмачката приема терапевтични дози рамиприл и хидрохлоротиазид.

Рамиприл

Няма достатъчно информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене и се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено на новородени или недоносени бебета.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата при хора. Употребата на тиазиди през периода на кърмене от майката се свързват с намаляване или дори потискане на кърменето. Възможно е да възникнат свръхчувствителност към активни вещества, производни на сулфонамидите, хипокалиемия и ядрен иктер. Поради вероятността за сериозни реакции у новороденото към двете вещества трябва да се вземе решение за прекъсване или на кърменето, или на терапията, в зависимост от значението на терапията за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани реакции (напр. симптоми на понижено кръвно налягане, като замаяност) може да нарушат способността за концентрация и бързи реакции и да повишат риска в ситуации, когато тези способности са от голямо значение (напр. управляване на превозно средство или работа с машини).

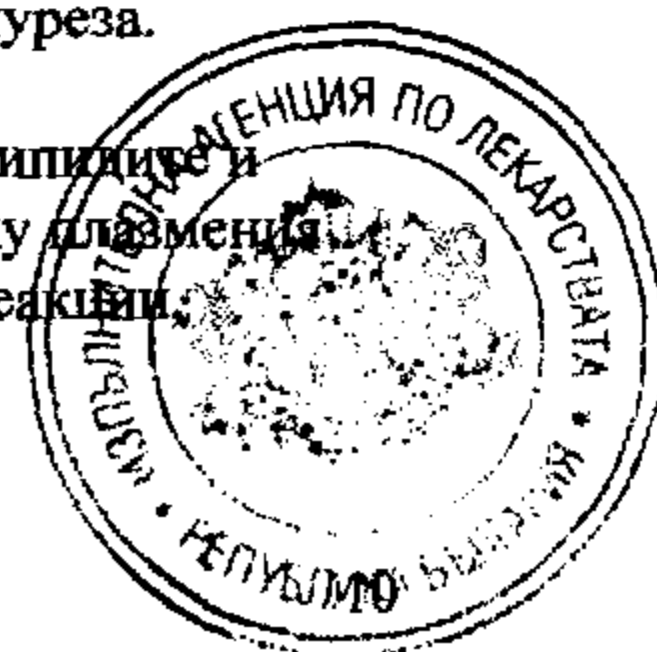
Това може да се случи в началото на лечението или когато се сменя лекарствения продукт с друг. В продължение на няколко часа след първата доза или последващи повишавания на дозата, не се препоръчва шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на рамиприл/хидрохлоротиазид включва нежелани реакции, възникващи на фона на хипотония и/или загуба на течности поради повишена диуреза.

Активното вещество рамиприл може да индуцира упорита суха кашлица, докато хидрохлоротиазид може да доведе до влошаване на метаболизма на глюкозата, липидите и пикочната киселина. Двете активни вещества имат противоположни ефекти върху плазменния калий. Сериозните нежелани реакции включват ангиоедем или анафилактични реакции, бъбречна и чернодробна недостатъчност, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.



Списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции се определят спрямо следната конвенция:

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 група честота нежеланите реакции са представени в ред на намаляване на сериозността.

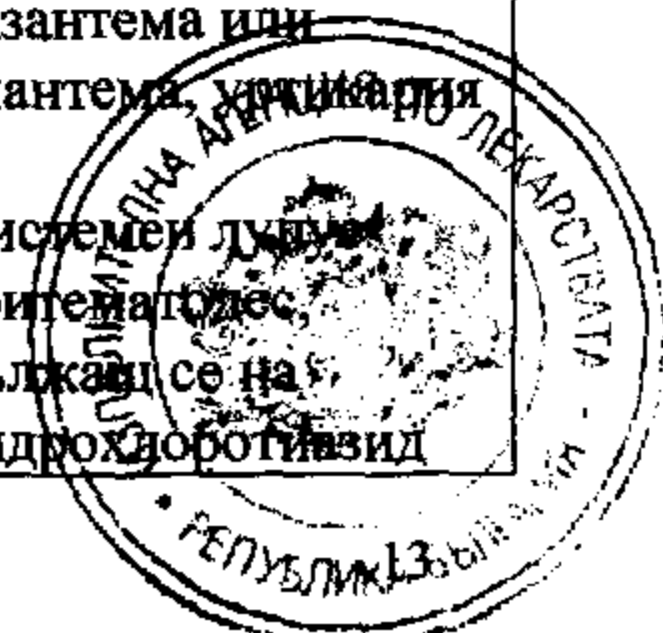
	<i>Чести</i>	<i>Нечести</i>	<i>Много редки</i>	<i>С неизвестна честота</i>
Нарушения на кръвта и лимфната система		Понижен брой левкоцити, понижен брой еритроцити, понижен хемоглобин, хемолитична анемия, понижен брой тромбоцити		Костно-мозъчна недостатъчност, неутропения, вкл. агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемоконцентрация на фона на загубата на течности
Нарушения на имунната система				Анафилактични или анафилactoидни реакции към рамиприл или анафилактични реакции към хидрохлоротиазид, повишени антинуклеарни антитела
Нарушения на ендокринната система				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Неадекватен контрол на захарния диабет, понижен глюкозен толеранс, повишени нива на глюкоза в кръвта, повишени нива на пикочна киселина в кръвта, влошаване на подагра, повишени нива на холестерол	Анорексия, понижен апетит Понижен калий в кръвта, жажда, дължащи се на хидрохлоротиазид	Повишен калий в кръвта, дължащ се на рамиприл	Понижен натрий в кръвта Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, дехидратиране, дължащи се на хидрохлоротиазид



	и/или триглицериди, дължащи се на хидрохлоротиазид			
Психични нарушения		Потиснато настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушение на съня, вкл. сънливост		Обърканост, безпокойство, нарушение на вниманието
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Вертиго, парестезия, тремор, нарушен баланс, усещане за затопляне, дисгеузия, агеузия		Мозъчна исхемия, в т.ч. исхемичен инсулт и преходна исхемична атака, нарушени психомоторни способности, паросмия
Нарушения на очите		Зрителни нарушения, вкл. замъглено зрение, конюнктивит		Ксантопсия, намалена лакримация, дължаща се на хидрохлоротиазид, остра закритоъгълна глаукома, дължаща се на хидрохлоротиазид хороидален излив,
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус		Нарушен слух
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, вкл. ангина пекторис, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен оток		Миокарден инфаркт
Съдови нарушения		Хипотония, понижено ортостатично налягане, синкоп, зачервяване на лицето		Тромбоза на фона на тежка загуба на течности, съдова стеноза, хипоперфузия, синдром на Raynaud, васкулит



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит	Синузит, диспнея, назална конгестия	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)	Бронхоспазъм, вкл. влошаване на астма, алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен оток, дължащ се на хидрохлоротиазид
Стомашно-чревни нарушения		Възпаление на стомашно-чревния тракт, храносмилателни нарушения, абдоминален дискомфорт, диспепсия, гастрит, гадене, запек, гингивит, дължащ се на хидрохлоротиазид	Повръщане, афтозен стоматит, глосит, диария, болка в горната част на корема, сухота в устата	Панкреатит (отделни случаи с фатален изход са съобщавани при употреба на ACE инхибитори), повишени панкреатични ензими, ангиоедем на тънките черва, сиалоаденит, дължащ се на хидрохлоротиазид
Хепато-билиарни нарушения		Холестатичен или цитолитичен хепатит (в много редки случаи с фатален изход), повишени чернодробни показатели и/или конюгиран билирубин Калкулозен холецистит, дължащ се на хидрохлоротиазид		Остра чернодробна недостатъчност, холестатична жълтеница, увреждане на хепатоцитите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Ангиоедем, в много редки случаи обструкцията на дихателните пътища, в резултат на ангиоедем, може да има фатален изход, псориазиформен дерматит, хиперхидроза, обрив, най-често макулопапулозен, пруритус, алоpecia		Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, мултиформен еритем, пемфигус, влошаване на псориазис, екسفолитивен дерматит, реакции на фоточувствителност, онихолиза, пемфигоидна или лихеноидна екзантема или енантема, уртикария Системен дерматит, еритематозен дължащ се на хидрохлоротиазид



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		Артралгия, мускулни спазми Мускулна слабост, мускулно-скелетна скованост, тетания, дължащи се на хидрохлоротиазид
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречни нарушения, вкл. остра бъбречна недостатъчност, повишено уриниране, повишена урея в кръвта, повишен серумен креатинин		Влошаване на съществуваща протеинурия, интерстициален нефрит, дължащ се на хидрохлоротиазид
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Преходна еректилна импотентност		Понижено либидо, гинекомастия
Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозно-клетъчен карцином)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, астения	Болка в гърдите, висока телесна температура		

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).

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 към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране с АСЕ инхибитори може да включват ексцесивна периферна вазодилатация (със значителна хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, сърдечна аритмия, нарушения на съзнанието, включително кома, гърчове, парези и паралитичен илеус.



При предразположени пациенти (напр.с хиперплазия на простатата) предозирането с хидрохлоротиазид може да индуцира остра ретенция на урина.

Лечение

Пациентът трябва да се наблюдава стриктно, а лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

Препоръчителните мерки включват първична детоксикация (стомашна промивка, приложение на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително приложение на алфа I адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид).

Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява в малка степен от общото кръвообращение чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори и диуретици
АТС-код: C09B A05

Механизъм на действие

Рамиприл

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството (prodrug) рамиприл, потиска ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим, киназа II). Този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активния вазоконстриктор ангиотензин II и разпадането на активния вазодилататор брадикинин в плазмата и тъканите. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разпада на брадикинин водят до вазодилатация.

Рамиприлат води до понижена секреция на алдостерон, тъй като ангиотензин II стимулира също и секрецията на алдостерон. Средният терапевтичен отговор към монотерапията с АСЕ инхибитори е по-слаб при чернокожи (афро-карибски тип) пациенти с хипертония (обикновено популацията хипертоници с ниски нива на ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивният му ефект не е напълно известен. Той потиска реабсорбцията на натрий и хлор в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се съпътства от повишена екскреция на урина (в резултат на осмоза). Екскрецията на калий и магнезий е повишена, екскрецията на урея е понижена. Възможен механизъм на действие на хидрохлоротиазид може да бъде следния: нарушен натриев баланс, понижаване на извънклетъчната течност и плазмен обем, промяна в бъбречно-съдовото съпротивление както и понижена реакция към норадреналин и ангиотензин II.

Фармакодинамични ефекти

Рамиприл

След приложение на рамиприл се наблюдава значителен спад в периферното артериално кръвно налягане. Най-общо няма значителна промяна в бъбречната перфузия и гломерулната филтрация. При пациенти с хипертония рамиприл понижава кръвното налягане при легнало и изправено положение без компенсаторно повишаване на сърдечния ритъм.

При повечето пациенти антихипертензивният ефект започва 1-2 часа след приложение на еднократна доза, максимален ефект се достига 3-6 часа след приема. Ефектът продължава 24 часа след еднократна доза.

Максимален антихипертензивен ефект при продължително лечение се достига след 4 седмици лечение. Антихипертензивният ефект се поддържа при продължителна терапия (2 години).



Рязкото спиране на рамиприл не предизвиква бързо, скокообразно повишаване на кръвното налягане.

Хидрохлоротиазид

Диурезата започва 2 часа след приложението на хидрохлоротиазид, максимален ефект се достига след около 4 часа и действието продължава приблизително 6-12 часа.

Началото на антихипертензивния ефект се наблюдава след 3-4 дена и продължава до 1 седмица след прекъсване на лечението.

Антихипертензивният ефект е придружен от леко повишаване на филтрацията, бъбречно-съдовото съпротивление и активността на плазмения ренин.

Едновременно приложение на рамиприл-хидрохлоротиазид

При клинични проучвания комбинацията води до по-изразена редукция в кръвното налягане отколкото при самостоятелното приложение на активните вещества. Главно чрез блокадата на системата ренин-ангиотензин-алдостерон едновременното приложение на рамиприл с хидрохлоротиазид води до обръщане на ефекта на загуба на калий, асоцииран с тези диуретици. Комбинацията на ACE инхибитори с тиазидни диуретици води до синергичен ефект и намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от самостоятелното приложение на диуретици.

Двойно блокиране 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 APБ.

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 APБ.

ACE инхибитори и APБ следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точка 4.4).

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 APБ 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 кумулативната 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 $\geq 50\ 000\text{ mg}$) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68- 4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ за



633 случай на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва 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 (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

Рамиприл

Абсорбция

Рамиприл се резорбира бързо от стомашно-чревния тракт след перорално приложение: максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на един час. Въз основа на възстановяване в урината, степента на резорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%.

Максималните плазмени концентрации на рамиприлат, единственият активен метаболит на рамиприл, се достигат 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарни плазмени концентрации на рамиприлат след еднократно дневно дозиране с обичайните дози на рамиприл се достигат до около четвъртия ден от лечението.

Разпределение

Свързването на рамиприл с плазмените протеини е около 73%, а това на рамиприлат е около 56%.

Биотрансформация

Рамиприл се метаболизира почти изцяло до рамиприлат, до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкорониди на рамиприл и рамиприлат.

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмените концентрации на рамиприлат намаляват по полифазов начин. Поради неговото силно насищане свързване с ангиотензин-конвертиращия ензим и бавната дисоциация от него, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации. След многократно веднъж дневно дозиране на рамиприл, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози от 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с насищаемостта на ензима за свързване с рамиприлат. Еднократна перорална доза от 10 mg рамиприл дава неоткриваеми нива на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Ефектът при многократно дозиране не е известен.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2):

Бъбречната екскреция на рамиприлат е понижена при пациенти с бъбречна недостатъчност и бъбречния клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени нива на рамиприлат, които намаляват по-бавно в сравнение с индивидите с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2):

При пациенти с нарушена чернодробна функция метаболизирането на рамиприл до рамиприлат е забавено поради това, че намалената активност на чернодробните естерази и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Въпреки това максималните концентрации на рамиприлат при тези пациенти не се различават от тези при индивиди с нормална чернодробна функция.

Хидрохлоротиазид



Абсорбция

Около 70% от хидрохлоротиазид се резорбира от стомашно-чревния тракт след перорално приложение. Пиковите плазмени концентрации се достигат след 1,5-5 часа.

Разпределение

Около 40% от хидрохлоротиазид се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Хидрохлоротиазид търпи незначителен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира почти напълно (над 95%) и в непроменена форма чрез бъбреците. След перорално приложение на еднократна доза 50-70% се екскретират до 24 часа. Времето на полуживот е 5-6 часа.

Пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2):

При пациенти с бъбречно нарушение екскрецията е понижена и бъбречния клирънс на хидрохлоротиазид е пропорционален на креатининовия клирънс. Това води до повишени плазмени концентрации на хидрохлоротиазид, които намаляват по-бавно отколкото при лица с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2):

Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробна цироза. Няма проучвания на фармакокинетиката на хидрохлоротиазид при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Рамиприл и хидрохлоротиазид

Едновременното приложение на рамиприл и хидрохлоротиазид не повлиява тяхната бионаличност. Комбинираният продукт може да се приеме като биоеквивалентен на продуктите, съдържащи отделните компоненти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове и мишки комбинацията на рамиприл и хидрохлоротиазид не показва остра токсичност до дози от 10 000 mg/kg. Многократното приложение при плъхове и маймуни показва само нарушения в електролитния баланс.

Няма проучвания на мутагенността и канцерогенността на комбинацията, тъй като проучванията при отделните компоненти са показали, че липсва риск.

Проучвания на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци показват, че комбинацията е в известна степен по-токсична от всеки от компонентите, но никое проучване не доказва тератогенни ефекти на комбинацията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Натриев хидрогенкарбонат
Натриев стеарилфумарат.

6.2 Несъвместимости



Няма известни.

6.3 Срок на годност

2 години

Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистери алуминий/алуминий.

Оригинални опаковки, съдържащи: 30, 50, 100 таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG

Industriestrasse 25, 83607-Holzkirchen,

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РамиХЕКСАЛ комп 5 mg/25 mg таблетки: 20050532

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

Дата на първо разрешаване: 16.11.2005

Дата на последно подновяване: 27.05.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2021

