КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамикомб 5 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Рамикомб 10 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване

Ramikomb 5 mg/1.5 mg modified-release hard capsules
Ramikomb 10 mg/1.5 mg modified-release hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20260060/61
Разрешение №
BG/MA/MP - 71297-8 06-03-2026
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рамикомб 5 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Всяка капсула съдържа 5 mg рамиприл *(ramipril)* и 1,5 mg индапамид *(indapamide)*.

Рамикомб 10 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Всяка капсула съдържа 10 mg рамиприл *(ramipril)* и 1,5 mg индапамид *(indapamide)*.

Помощно вещество с известно действие:

Рамикомб 5 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Всяка капсула съдържа 80,1 mg лактоза (като 84,3 mg лактоза монохидрат).

Рамикомб 10 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване
Всяка капсула съдържа 80,1 mg лактоза (като 84,3 mg лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с изменено освобождаване

Рамикомб 5 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване:
Без маркировка, самозатварящи се твърди желатинови капсули с размер 0, с бледожълто тяло и червено капаче, напълнени с две таблетки. Дължината на капсулата е около 21,7 mm. Таблетката, която съдържа рамиприл, е бледожълта, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, без обозначения върху нито една от страните, като бели и жълтокафяви петна са възможни на повърхността на таблетката. Другата таблетка, която съдържа индапамид, е бяла или жълтеникаво-бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, маркирана със символ I от едната страна и без обозначение от другата страна.

Рамикомб 10 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване:
Без маркировка, самозатварящи се твърди желатинови капсули с размер 0, с бледожълто тяло и червено-кафяво капаче, напълнени с две таблетки. Дължината на капсулата е около 21,7 mm. Таблетката, която съдържа рамиприл, е бледожълта, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, без обозначения върху нито една от страните, като бели и жълтокафяви петна са възможни на повърхността на таблетката. Другата таблетка, която съдържа индапамид, е бяла или жълтеникаво-бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, маркирана със символ I от едната страна и без обозначение от другата страна.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рамикомб е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, които са подходящо контролирани с рамиприл и индапамид, прилагани едновременно, в същите дозови нива като тази при фиксираната дозова комбинация, но като отделни продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Препоръчителната дневна доза е една капсула от съответната концентрация, приемана по едно и също време всеки ден, за препоръчване сутрин. Дневната доза не трябва да надвишава една капсула.

Рамикомб не е предназначен за начално лечение.
Преди преминаване към лечение с Рамикомб пациентите трябва да бъдат контролирани със стабилна доза монокомпоненти, приемани по едно и също време. Дозата на Рамикомб трябва да бъде базирана на дозите на отделните компоненти на комбинцията по време на преминаването на лечението.
Ако е необходима промяна на дозата, трябва да се направи титриране с отделните компоненти.

Специални популации
Старческа възраст
Преминаване към Рамикомб при пациенти в старческа възраст е възможно след определяне на дозата чрез титриране на монокомпонентите, като се вземе предвид бъбречната функция (вж. по-долу).
Титрирането на рамиприл трябва да става по-постепенно поради по-голямата вероятност от нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти. При пациенти в старческа възраст плазменият креатинин трябва да се коригира спрямо възрастта, телесното тегло и пола. Пациенти в старческа възраст могат да бъдат лекувани с Рамикомб, само ако бъбрчната им функция е нормална или само минималнио нарушена (поради съдържанието на индапамид, вж. по-долу за детайли).

Бъбречно увреждане
При пациенти с бъбречно увреждане дневната доза трябва да бъде съгласно креатининовия клирънс (вж. точка 5.2). При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min), лечението е противопоказно поради съдържанието на индапамид. Ако креатининовия клирънс е между 30-60 ml/min може да се използва само Рамикомб 5 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване след подходящо титриране с монокомпонентите (като максималната дневна доза рамиприл е 5 mg при тази група пациенти). Рамикомб 10 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване не трябва да се използва при тези пациенти.
Не е необходимо коригиране на дозата, ако креатининовият клирънс е ≥60 ml/min.

Чернодробно увреждане
Рамикомб е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане поради съдържанието на индапамид и не е подходящ за лечение на пациенти с леко/умерено чернодробно увреждане, понеже в тези случаи максималната препоръчителна дневна доза рамиприл е 2,5 mg.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Рамикомб при деца и юноши не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение
За перорална употреба.
Рамикомб може да се приема с или без храна. Трябва да се поглъща с достатъчно количество течност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Препоръчва се пациентът леко да наклони главата си напред, за да улесни преглъщането на капсулата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, други ACE инхибитори (ангиотензин конвертиращ ензим), други сулфонамиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

Свързани с рамиприл

- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или предишен ангиоедем при прием на ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs)).
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5)
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Рамиприл не трябва да се използва при пациенти с хипотония или с хемодинамично нестабилно състояние
- Едновременната употреба на рамиприл и алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Свързани с индапамид

- Тежко бъбречно увреждане.
- Чернодробна енцефалопатия или тежки нарушения на чернодробната функция.
- Хипокалиемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения и предпазни мерки при употреба, свързани с монокомпонентите, са приложими за Рамикомб.

Общи предупреждения за рамиприл и индапамид

Добре известно взаимодействие между ACE инхибитори и диуретици при започване на лечението (вж. точки 4.5 и 5.1)
Риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност, когато лечение с ACE инхибитор се започне при наличие на предшестващо изчерпване на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия) (вж. точки 4.5 и 5.1).
Преди преминаване към Рамикомб пациентите трябва да бъдат контролирани със стабилни дози от монокомпонентите, приемани едновременно.

Бъбречно увреждане
При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) и в случай на значителна двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек, лечението с Рамикомб е противопоказано (вж. точка 4.3).

- *Рамиприл във връзка с бъбречната функция*
  Бъбречната функция трябва да се оцени преди и по време на лечението и дозата да се коригира, особено през първите седмици от лечението. Особено внимателно проследяване е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).
  Съществува риск от увреждане на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.
- *Индапамид във връзка с бъбречната функция*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Тиазидните и сродните диуретици са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално нарушена (плазмен креатинин под нива от порядъка на 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l при възрастен). При пациенти в старческа възраст този плазмен креатинин трябва да се коригира спрямо възрастта, телесното тегло и пола.

Хиповолемията, вследствие на загубата на вода и натрий, предизвикана от диуретика в началото на лечението, води до намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на уреята в кръвта и плазмения креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност е без значение при хора с нормална бъбречна функция, но може да влоши предшестваща бъбречна недостатъчност.

Плазмен калий

Препоръчва се редовно проследяване на серумния калий.

- *Рамиприл и плазмен калий - хиперкалиемия*
  Хиперкалиемия е наблюдавана при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително рамиприл. Пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, възраст (>70 години), неконтролиран захарен диабет или тези, които използват калиеви соли, калий-задържащи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмения калий, или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се счита за подходяща, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).
- *Индапамид и плазмен калий*
  Изчерпването на калия с хипокалиемия е основният риск при тиазидните и подобни диуретици. Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от поява на хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотврати при определени популации с висок риск, т.е. хора в старческа възраст, недохранени и/или приемащи много лекарства, пациенти с цироза с отоци и асцит, пациенти с коронарна артериална болест и сърдечна недостатъчност. В тази ситуация хипокалиемията увеличава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и рисковете от аритмии.
  Пациенти с удължен QT интервал също са изложени на риск, независимо дали произходът е вроден или ятрогенен. Хипокалиемията, както и брадикардията, са предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, по-специално потенциално фатални *torsades de pointes*.
  Във всички посочени по-горе ситуации е необходимо по-често проследяване на плазмения калий. Първото измерване на плазмения калий трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.
  Откриването на хипокалиемия изисква нейната корекция. Хипокалиемията, установена във връзка с ниска серумна концентрация на магнезий, може да бъде неподатлива на лечение, освен ако серумният магнезий не се коригира.

Плазмен натрий

Препоръчва се редовно проследяване на серумните нива на натрий. Това трябва да се прави още по-често при хора в старческа възраст и при други пациенти с риск от хипонатриемия.

- *Рамиприл и плазмен натрий - хипонатриемия*
  Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ) и последваща хипонатриемия са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с рамиприл. Препоръчва се редовно проследяване на серумните нива на натрий при хора в старческа възраст и при други пациенти с риск от хипонатриемия.
- *Индапамид и плазмен натрий*
  Плазменият натрий трябва да се измери преди започване на лечението, а след това да се измерва на редовни интервали. Понижаването на плазмения натрий може първоначално да бъде асимптоматично и следователно редовното проследяване е от съществено значение, като проследяването трябва да бъде по-често при хора в старческа възраст и пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяко диуретично лечение може да причини

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

хипонатриемия, понякога с много сериозни последствия. Хипонатриемията с хиповолемия може да е причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са ниски.

Следните предупреждения и предпазни мерки при употреба, свързани с монокомпонентите, са приложими и за Рамикомб.

Предупреждения, свързани с рамиприл

Бременност
Употребата на АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs) не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори/AIIRAs не се счита за изключително необходима, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с лекарства с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитори/AIIRAs трябва да бъде незабавно прекратено и, ако е необходимо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с особен риск от хипотония

- *Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система*
  При пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система има риск от рязко понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция поради АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ инхибитор или съпътстващ диуретик се прилагат за първи път или при първо повишаване на дозата. Може да се очаква значителна активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и е необходимо медицинско наблюдение, включително проследяване на кръвното налягане, например при:
  - пациенти с тежка хипертония
  - пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
  - пациенти с хемодинамично значимо влошен левокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
  - пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
  - пациенти, които имат или може да имат намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици)
  - пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
  - пациенти, подложени на голяма хирургична операция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония.

  Обикновено се препоръчва корекция на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди началото на лечението (при пациенти със сърдечна недостатъчност корекцията трябва да бъде внимателно преценени спрямо риска от обемно натоварване).

- *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 комбинирана 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 става само под наблюдението на специалист и при често и внимателно проследяване 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.

- *Преходна или персистираща сърдечна недостатъчност след миокарден инфаркт*

- *Пациенти с риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В началото на лечението е необходим стриктен лекарски контрол.

- *Старческа възраст*
  Вижте точка 4.2.

Хирургични интервенции
Препоръчва се лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, като рамиприл, да се прекрати, когато е възможно, един ден преди операцията.

Ангиоедем
Ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Рискът от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) може да се увеличи при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които могат да предизвикат ангиоедем, като напр. mTOR (таргетни на рапамицин, при бозайници) инхибитори (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус), вилдаглиптин или неприлизин (NEP) инхибитори (като рацекадотрил). Комбинирането на рамиприл със сакубитрил/валсартан е противопоказно поради повишения риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).

В случай на ангиоедем, лечението с Рамикомб трябва да се прекрати.
Спешна терапия трябва да се започне незабавно. Пациентът трябва да бъде под наблюдение поне за 12 до 24 часа и изписан след пълно отшумяване на симптомите.

Интестинален ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително рамиприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава коремна болка (със или без гадене и повръщане).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране
Вероятността от поява и тежестта на анафилактични и анафилактоидните реакции към отрова на насекоми и други алергени е повишена при ACE инхибиране. Преди десенсибилизация трябва да се обмисли временно спиране на Рамикомб.

Неутропения/агранулоцитоза
Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, а също така е съобщавано за потискане на костния мозък, както и тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се проследяване на броя на белите кръвни клетки, за да се открие евентуална левкопения. Препоръчва се по-често проследяване при започване на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, пациенти със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематозус или склеродермия) и при пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, които може да доведат до промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).

Етнически различия
ACE инхибиторите може да причинят ангиоедем с по-висока честота на при чернокожи пациенти, отколкото при останалите пациенти.
Както и другите ACE инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите пациенти, поради по-високата честота на хипертония с ниско ниво на ренин при чернокожата популация.

Кашлица
При употреба на ACE инхибитори е съобщавано за кашлица. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Кашлицата, предизвикана от ACE инхибитори, трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Предупреждения, свързани с индапамид

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Специални предупреждения

Чернодробно увреждане

В случаите на нарушена чернодробна функция тиазидните диуретици могат да предизвикат, чернодробна енцефалопатия, особено в случай на нарушен електролитен баланс, която може да прогресира до чернодробна кома. В подобни случаи приложението на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фоточувствителност:

Съобщавани са случаи на фоточувствителност при употреба на тиазиди и тиазид-сродни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението възникне реакция на фоточувствителност, се препоръчва лечението да бъде преустановено. Ако повторно приемане на диуретика се счете за необходимо, се препоръчва изложените части от тялото да се защитят от слънце или да се използва изкуствена UVA защита.

Водно-електролитен баланс:

(Вижте също предупрежденията, свързани с плазмените нива на натрий и калий по-горе, в раздел „Общи предупреждения за рамиприл и индапамид“).

- *Плазмен магнезий:*
  Тиазидите и сродните диуретици, включително индапамид, са показали, че увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

- *Плазмен калций:*
  Тиазидите и сродните диуретици могат да понижат отделянето на калций с урината и да предизвикат леко и преходно повишаване на плазмения калций. Установената хиперкалцемия може да се дължи на предхождащ недиагностициран хиперпаратиреоидизъм.
  Лечението трябва да бъде преустановено преди изследването на паратиреоидната функция.

Кръвна глюкоза:

Проследяването на кръвната глюкоза е важно при диабетиците, особено при наличието на хипокалиемия.

Пикочна киселина:

Може да се увеличи тенденцията към пристъпи от подагра при хиперурикемични пациенти.

Хориоидеален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома:

Сулфонамид или сулфонамидни производни лекарства могат да причинят идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект в зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка, като обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Основното лечение е прекратяване на приема на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамид или пеницилин.

Помощни вещества

Рамикомб съдържа лактоза и натрий

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

<u>Добре известно взаимодействие между АСЕ инхибитори и диуретици при започване на лечението</u>
Преди преминаване към Рамикомб, пациентите трябва да бъдат контролирани със стабилни дози от монокомпонентите, приемани едновременно.

Риск от внезапна хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност при започване на лечение с АСЕ инхибитор при наличието на предварително съществуваща загуба на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия).

При хипертония, когато предишно лечение с диуретици може да е причинило загубата на натрий, е необходимо:
- или да се спре диуретикът 3 дни преди започване на лечение с АСЕ инхибитор и ако е необходимо да се започне отново хипокалиемичен диуретик;
- или да се дадат ниски начални дози на АСЕ инхибитор и да се увеличи дозата постепенно.

При застойна сърдечна недостатъчност, започнете с много ниска доза на АСЕ инхибитор, при възможност след намаляване дозата на съпътстващия хипокалиемичен диуретик.
Във всички случаи, проследявайте бъбречната функция (плазмен креатинин) през първите седмици от лечението с АСЕ инхибитор.

<u>Противопоказани комбинации (поради съдържанието на рамиприл)</u>
Алискирен
Едновременната употреба на рамиприл с продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) (вж. точка 4.3).

Сакубитрил/валсартан
Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Лечението с рамиприл не трябва да започва по-рано от 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан. Приемът на сакубитрил/валсартан не трябва да започва по-рано от 36 часа след последната доза Рамикомб.

Високопропускливи мембрани
Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактоидна реакция (вж. точка 4.3). Ако такова лечение е наложително, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен вид антихипертензивно средство.

<u>Взаимодействия, общи за рамиприл и индапамид</u>

Литий
Екскрецията на литий може да бъде понижена от АСЕ инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи.
Повишено ниво на плазмен литий с признаци на предозиране могат да се развият поради индапамид, както и при диета без сол (намалена екскреция на литий в урината). Следователно, комбинацията с литий не се препоръчва. Ако обаче е необходима употребата на диуретици, трябва да се провежда внимателно проследяване на нивото на плазмения литий, както и коригиране на дозата.

НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори и ацетилсалицилова киселина (АСК)
Едновременното лечение с Рамикомб и НСПВС може да влоши бъбречната функция и антихипертензивният ефект може да бъде намален.
- Във връзка с рамиприл: очаква се понижаване на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това, едновременното лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да се увеличи калиемията.

- Във връзка с индапамид: възможно понижаване на антихипертензивния ефект на индапамид. Дехидратираните пациенти са изложени на риск от остра бъбречна недостатъчност (намалена гломерулна филтрация). Пациентите трябва да бъдат хидратирани и бъбречната функция трябва да се проследява в началото на лечението.

Антихипертензивни средства и други вещества, които могат допълнително да понижат кръвното налягане (напр. други диуретици, нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерна консумация на алкохол, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин, невролептици), трябва да се използват с повишено внимание в комбинация с Рамикомб. Може да се очаква увеличен риск от хипотония.

Баклофен
Повишен антихипертензивен ефект.
Пациентите трябва да бъдат хидратирани и бъбречната функция трябва да се проследява в началото на лечението.

Други взаимодействия, свързани със съдържанието на рамиприл
Предпазни мерки при употреба
Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калий (включително антагонисти на ангиотензин II рецепторите, триметоприм и в комбинация с фиксирана доза сулфаметоксазол, такролимус, циклоспорин):
Възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)
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 реакции, като хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл:
Препоръчва се проследяване на кръвното налягане.

Алопуринол, имуносупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които може да променят броя на кръвните клетки: Вероятността от поява на хематологични реакции е повишена (вж. точка 4.4).

Антидиабетни средства, включително инсулин: Може да се появят хипогликемични реакции.
Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар.

mTOR инхибитори или вилдаглиптин: Повишен риск от развитие на ангиоедем е възможно при пациенти, приемащи едновременно лекарства като mTOR инхибитори (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Трябва да се използва с повишено внимание при започване на лечение (вж. точка 4.4).

Неприлизин (NEP) инхибитори: Съобщава се за повишен риск от развитие на ангиоедем при едновременна употреба на АСЕ инхибитори и NEP инхибитори, като рацекадотрил (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия, свързани със съдържанието на индапамид
Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба:
Лекарства, предизвикващи Torsades de pointes, като например, но не само:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- група Ia антиаритмични агенти (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
- група III антиаритмични агенти (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилиум),
- някои антипсихотични средства:
  - фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
  - бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд),
  - бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол),
  - други антипсихотични средства (напр. пимозид),
- други вещества: (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин i.v., метадон, астемизол, терфенадин).

В тези случаи съществува повишен риск от вентрикулни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор).
Проследяване на хипокалиемия и корекция, ако е необходимо, преди прилагане на тази комбинация. Препоръчва се клинично наблюдение, плазмено-електролитно и ЕКГ мониториране на пациентите.
При наличие на хипокалиемия трябва да се прилагат вещества, които не причиняват *torsades de pointes.*

Други продукти, причиняващи хипокалиемия: амфотерицин B (i.v.), глюко- и минералокортикоиди (системни), тетракозактид, стимулиращи лаксативи:
Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).
Изисква се проследяване на плазмения калий и неговата корекция при необходимост. Трябва да се има предвид при едновременно лечение с дигиталис. Препоръчва се употребата на нестимулиращи лаксативи.

Дигиталисови продукти
Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към токсични ефекти на дигиталиса. Д се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да се коригира.

<u>Комбинации, изискващи специално внимание:</u>
Алопуринол
Едновременното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

<u>Комбинации, които трябва да се вземат под внимание:</u>
Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)
Въпреки че рационалните комбинации са полезни при някои пациенти, хипокалиемия или хиперкалиемия могат да се появят (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Да се наблюдава плазмения калий и ЕКГ, като при необходимост лечението трябва да се преоцени.

Метформин
Лактатацидоза, причинена от метформин, дължаща се на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и по-специално бримкови диуретици. Да не се използва метформин, когато плазмения креатинин надвишава 15 mg/l (135 µmol/l) при мъже и 12 mg/l (110 µmol/l) при жени.

Йодирани контрастни вещества
При наличието на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват високи дози йодирани контрастни вещества. Необходима е рехидратация преди прилагане на йодирани продукти.

Калций (соли)
Рискът от хиперкалциемия се увеличава поради намаленото елиминиране на калциевите йони.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Циклоспорин, такролимус
Риск от повишен плазмен креатинин, без каквито и да са промени в циркулиращите нива на циклоспорин, даже когато липсват промени във загубата на вода/натрий.

Кортикостероиди, тетракозактид (системен прием):
Понижен антихипертензивен ефект (задържане на вода/натрий поради действието на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Въз основа на съществуващите данни за монокомпонентите, Рамикомб не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказан през втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Свързано с рамиприл

Употребата на рамиприл не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказна през втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Терапията с АСЕ инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност по време на бременност освен ако терапията не се счита за крайно необходима, при пациентки, планиращи бременност. При доказване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитор/ангиотензин II рецепторен антагонист (AIIRA) по време на втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако през втория или третия триместър на бременността е имало експозиция на АСЕ инхибитор, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа на плода. Новородените от майки, които са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Свързано с индапамид
Няма или има ограничени данни (по-малко от 300 резултата от бременността) за употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазид през третия триместър от бременността може да намали плазмения обем при майката, както и маточно-плацентарния кръвоток, което може да причини фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа. Проучвания върху животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Кърмене
Рамикомб не се препоръчва по време на кърмене.

Свързано с рамиприл
Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене, не се препоръчва приложение на рамиприл (вж. точка 5.2). За предпочитане е алтернативно лечение с лекарство с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче.

Свързано с индапамид

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Няма достатъчно информация за екскрецията на индапамид/метаболити в кърмата. Може да възникне свръхчувствителност към лекарства, производни на сулфонамид, и хипокалиемия. Рискът за новородените/кърмачетата не може да бъде изключен. Индапамид е пряко свързан с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързвани с намаляване или дори потискане на лактацията. Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

Фертилитет
Липсват данни за фертилитета при хора за рамиприл и за комбинирания продукт. Вж. точка 5.3.

Свързано с индапамид
Проучвания за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3).
Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Някои нежелани реакции (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане, като замаяност) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, особено в началото на лечението или когато се добави друго антихипертензивно средство, и следователно представляват риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност:
Профилът на безопасност на рамиприл включва персистираща суха кашлица и реакции, свързани с хипотония. Сериозните нежелани лекарствени реакции включват ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с индапамид, са хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при пациенти, предразположени към алергични и астматични реакции и макуло-папуларни обриви.

Табличен списък на нежеланите реакции:
Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани според честотата и системо-органния клас (СОК). Честотите на нежеланите реакции са класифицирани съгласно следната конвенция: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA системо-органни класове	**Честота**	**Рамиприл**	**Индапамид**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	еозинофилия	-
	Редки	Понижен брой на белите кръвни клетки (включително неутропения или агранулоцитоза), понижен брой на червените кръвни клетки, понижен хемоглобин, намален брой тромбоцити	-
	Много редки	-	агранулоцитоза, апластична анемия,

			хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения
	С неизвестна честота	костномозъчна супресия, панцитопения, хемолитична анемия	-
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	анафилкатични или анафилактоидни реакции, повишени антинуклеарни антитела	-
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	намаление на серумния калий	хипокалемия (вж. точка 4.4)
	Нечести	анорексия, понижен апетит	хипонатриемия (вж. точка 4.4)
	Редки	-	хипохлоремия, хипомагнезиемия
	Много редки	-	хиперкалциемия
	С неизвестна честота	намаление на серумния натрий	-
Психични нарушения	Нечести	депресивно настроение, нарушение на съня, включително сънливост, безпокойство, нервност, тревожност	-
	Редки	объркаост	-
	С неизвестна честота	нарушено внимание	-
Нарушения на нервната система	Чести	замаяност, главоболие	-
	Нечести	световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия	-
	Редки	тремор, нарушено равновесие	световъртеж, умора, главоболие, парестезия
	С неизвестна честота	мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и преходна исхемична атака, психомоторни нарушения, усещане за парене, паросмия	синкоп
Нарушения на очите	Нечести	зрителни нарушения, включително замъглено виждане	-
	Редки	конюнктивит	-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	С неизвестна честота	-	миопия, замъглено виждане, нарушение на зрението, остра закритоъгълна глаукома, хороидален излив
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	увреждане на слуха, тинитус	-
Сърдечни нарушения	Нечести	миокардна изхемия, включително ангина пекторис или миокарден инфаркт, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем	-
	Много редки	-	аритмия
	С неизвестна честота	-	*torsade de pointes* (потенциално фатални) (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения	Чести	хипотония, ортостатично понижаване на кръвното налягане, синкоп	-
	Нечести	зачервяване	-
	Редки	васкуларна стеноза, хипоперфузия, васкулит	-
	Много редки	-	хипотония
	С неизвестна честота	феномен на Raynaud	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит, синузит, диспнея	-
	Нечести	бронхоспазъм, включително обострена астма, запушен нос	-
Стомашно-чревни нарушения	Чести	стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, гадене, повръщане, диария	-
	Нечести	панкреатит (случаи с фатален изход са били съобщавани изключително рядко при лечение с ACE инхибитори),	повръщане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

		повишаване на стойностите на панкреасните ензими, ангиоедем на тънките черва, коремна болка в горната част на корема, включително гастрит, запек, сухота в устата	
	Редки	глосит	гадене, запек, сухота в устата
	Много редки	-	панкреатит
	С неизвестна честота	афтозен стоматит	-
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	повишени стойности на чернодробните ензими/или на конюгирания билирубин	-
	Редки	холестична жълтеница, хепатоцелуларно увреждане	-
	Много редки	-	абнормна чернодробна функция
	С неизвестна честота	остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко фатален)	възможност от поява на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4), хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив, особено макулопапулозен	реакции на свръхчувствителност, макулопапулозни обриви
	Нечести	ангиоедем; изключително рядко обструкция на дихателните пътища в резултат на ангиоедем, може да бъде с фатален изход; сърбеж, хиперхидроза	пурпура
	Редки	ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза	-
	Много редки	реакции на фоточувствителност	ангиоедем, уртикария, токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson
	С неизвестна честота	токсична епидермална некролиза,	възможно повишаване на предварително

		синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, псориазиформен дерматит, пемфигоидна или лихеноидна екзема или енантем, алопеция	съществуващ остър дисеминиран еритематозен лупус, реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	мускулни спазми, миалгия	-
	Нечести	артралгия	-
	С неизвестна честота	-	мускулни спазми, мускулна слабост, миалгия, рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, повишено количество урина, влошаване на съществуваща протеинурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта	-
	Много редки	-	бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	преходна еректилна дисфункция, понижено либидо	еректилна дисфункция
	Редки	-	-
	С неизвестна честота	гинекомастия	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	гръдна болка, умора	-
	Нечести	пирексия	-
	Редки	астения	-
Изследвания	С неизвестна честота	-	удължен QT на електрокардиограмата (вж. точки 4.4 и 4.5), повишени нива на кръвна захар (вж. точка 4.4), повишени нива на пикочна киселина в кръвта (вж. точка 4.4), повишени нива на чернодробните ензими

Свързано с комбинацията от рамиприл и индапамид:

Анализ на нежеланите реакции от комбинацията от рамиприл и индапамид

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Проведено е проспективно, отворено, многоцентрово проучване фаза IV при пациенти с есенциална хипертония, за да се изследва ефикасността и безопасността на едновременното приложение на индапамид с изменено освобождаване и рамиприл за понижаване на кръвното налягане при пациенти с лека или умерена хипертония, чието кръвно налягане (КН) не е било контролирано само с рамиприл 5 mg, 10 mg или само с индапамид с изменено освобождаване 1,5 mg. Лечението с комбинацията е продължило 10 седмици, 194 пациенти са включени в популацията за безопасност и са получили поне една доза комбинирана терапия.
По време на проучването са съобщени общо 102 нежелани реакции, независимо от връзката им с изследваното лечение, сред пациентите, включени в популацията за оценка на безопасността по време на проучването.

В първата група (рамиприл 5 mg) са съобщени 4 нежелани реакции при 1 пациент (1,1% от 89). Във втората група (рамиприл 10 mg) са съобщени 5 нежелани реакции при 3 пациенти (3,5% от 83), а в третата група (индапамид с изменено освобождаване) – 1 пациент (4,5% от 22). Общата честота във всички лекувани групи (общо 194 пациенти) е била 10 нежелани реакции при 5 пациенти (2,6% от 194).

Тези специфични нежелани реакции включват:
- Сърдечни нарушения с тахикардия, съобщена 1 нежелана реакция (НР) (0,5% от пациентите).
- Общи нарушения и реакции на мястото на приложение с астения и дискомфорт в гърдите, съобщени за всяко от тях 1 НР (0,5%) от пациентите), общо 2 НР (1,0% от пациентите).
- Нарушения на имунната система със свръхчувствителност, съобщена 1 НР (0,5% от пациентите).
- Нарушения на нервната система със замаяност, съобщена 1 НР (0,5% от пациентите).
- Психични нарушения със сънливост, съобщени 1 НР (0,5% от пациентите).
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения с кашлица и орофарингеална болка, съобщени за всяко от тях 1 НР (0,5% от пациентите), общо 2 НР (1,0% от пациентите).
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан със сърбеж и обрив, съобщени за всяко от тях 1 НР (0,5% от пациентите), общо 2 НР (1,0% от пациентите).

Процентите са изчислени въз основа на следните данни: лица със съобщена НР / Група N (общо 194, [N=194=89+83+22] пациенти).

Съобщените нежелани реакции на Рамикомб са в съответствие с профила на нежеланите реакции на рамиприл и индапамид, прилагани като монотерапия.

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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране с Рамикомб при хора.

Симптоми
Свързани с рамиприл
Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори, могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Свързани с индапамид
Индапамид няма токсичност при дози до 40 mg, т.е. 27 пъти повече от терапевтичната доза.

Признаците на остро отравяне са под формата преди всичко на водно-електролитни нарушения (хипонатриемия, хипокалиемия). Клиничните признаци могат да включват гадене, повръщане, хипотония, крампи, вертиго, сънливост, объркване, полиурия или олигурия, евентуално до анурия (чрез хиповолемия).

Лечение
Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, а лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки включват първична детоксикация (стомашна промивка, приложение на абсорбиращи средства) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност и нормалния водно-електролитен баланс в специализиран център, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или приложение на ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява слабо чрез хемодиализа от общото кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система; АСЕ инхибитори и диуретици; АТС код: С09ВА05

Механизъм на действие
Свързани с рамиприл/индапамид
Рамиприл и индапамид предизвикват адитивен синергизъм на антихипертензивните ефекти на двете вещества.

Свързани с рамиприл
Рамиприлат, активният метаболит на пролекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензин-конвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира конвертирането на ангиотензин I до активния вазоконстриктор ангиотензин II, както и инхибира разграждането на активния вазодилататор брадикинин. Намаленото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разграждането на брадикинин води до вазодилатация.
Тъй като ангиотензин II стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на секрецията на алдостерон. Средностатически повлияването от монотерапия с АСЕ инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) пациенти с хипертония (обикновено популация с хипертония с нисък ренин), отколкото при нечернокожи пациенти.

Свързани с индапамид
Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично свързан с тиазидните диуретици, който действа чрез потискане на реабсорбцията на натрия в кортикалната част на дисталния тубул. Той повишава уринарната ексекреция на натрий и хлориди и в по-малка степен – екскрецията на калий и магнезий, като по този начин увеличава отделянето на урина и осъществява антихипертензивно действие.

Фармакодинамични ефекти
Свързани с рамиприл
Антихипертензивни свойства
Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. Обикновено няма значими промени в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация. Прилагането на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане в легнало и изправено положение без компенсаторно повишаване на сърдечната честота.
При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократна доза се появява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократна доза обикновено

достига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократна доза обикновено продължава 24 часа.
Максималният антихипертензивен ефект на продължително лечение с рамиприл обикновено настъпва след 3 до 4 седмици. Доказано е, че антихипертензивният ефект е постоянен при дълготрайна терапия продължаваща 2 години.
Рязкото прекъсване на приема на рамиприл не води до бързо и прекомерно повишаване на кръвното налягане.

Свързани с индапамид
При проучванията от фаза II и III с използването на монотерапия се е проявил антихипертензивен ефект с продължителност 24 часа. Това се е проявило при дози, които са със слаб диуретичен ефект.
Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на комплайънса на артериите и намаляване на артериоларната и общата периферна резистентност. Индапамид намалява хипертрофията на лявата камера.
Терапевтичният ефект на тиазидните и сродните диуретици над определена доза е под формата на плато, докато нежеланите лекарствени реакции продължават да се повишават. Дозата не трябва да се увеличава, ако лечението не е ефективно.
Установено е също, че в краткосрочно, средносрочно и дългосрочно лечение на пациенти с хипертония индапамид не повлиява липидния метаболизъм: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол; не повлиява въглехидратния метаболизъм, даже при пациенти с диабет и хипертония.

<u>Клинична ефикасност и безопасност</u>
Свързани с рамиприл и индапамид

Проведено е проспективно, отворено, многоцентрово проучване фаза IV при пациенти с есенциална хипертония. Целта на проучването е да се изследва ефикасността и безопасността на едновременното приложение на индапамид с изменено освобождаване (SR) и рамиприл за понижаване на кръвното налягане при пациенти с лека или умерена хипертония, чието кръвно налягане (КН) не е било контролирано само с рамиприл 5 mg, 10 mg или само с индапамид с изменено освобождаване 1,5 mg. Първичната крайна точка е средното понижение на систоличното кръвно налягане (СКН) след 10 седмици лечение в сравнение с последното систолично кръвно налягане (СКН), измерено преди едновременното приложение на рамиприл и индапамид SR. Вторичните крайни точки са понижаване на диастоличното кръвно налягане (ДКН) след 10 и 6 седмици, понижаване на СКН след 6 седмици, процент на пациентите, постигнали контрол на кръвното налягане, брой нежелани реакции (НР) и проучване на безопасността. Общо 194 пациенти са получили поне една доза от комбинираната терапия, като 190 са включени в mITT популацията. След комбинирана терапия в продължение на 10 седмици, значително понижение на систоличното кръвно налягане е измерено при пациенти, лекувани преди това с рамиприл 5 mg (група 2) или рамиприл 10 mg (група 3) и добавен индапамид SR 1,5 mg на изходно ниво. Систолното кръвно налягане (СКН) се е понижило с -17,7 mmHg (± 8,52, p< 0,0001, N = 89) в група 2 и с -14,0 mmHg (± 6,30, p<0,0001, N = 81) в група 3 в сравнение с изходното ниво. СКН се е понижило значително с -16,3 mmHg (± 7,93, p<0,0001, N = 190) в цялата изследвана популация, независимо от лекуваната група.
Диастолното кръвно налягане в края на проучването (EoS) в сравнение с изходната стойност е намаляло съответно с -6,6 mmHg ± 7,38, -6,4 mmHg ± 5,22 и -6,6 mmHg ± 6,79 в група 2, група 3 и в цялата изследвана популация.
Групата с индапамид SR не е била оценявана за статистическа значимост, тъй като броят на пациентите в тази група не е достигнал 30.

Свързани с рамиприл
<u>Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)</u>
Две големи рандомизирани, контролирани проучвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) проучват употребата на комбинация от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово, мозъчно-съдово заболяване 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 смъртността, 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.
Следователно, АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторни блокери при пациенти с диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелани реакции. Сърдечно-съдовата смърт и инсулт са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а нежеланите реакции и сериозните нежелани реакции (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация (вж. точка 4.2)
Безопасността и ефикасността на Рамикомб при деца и юноши не са установени. Липсват данни.

Свързани с рамиприл
В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 244 педиатрични пациенти с хипертония (73% с първична хипертония), на възраст 6-16 години, всеки от пациентите получава ниска, средна или висока доза рамиприл, за да се постигнат плазмени концентрации на рамиприлат, съответстващи на дозовия диапазон за възрастни след прилагане на дози от 1,25 mg, 5 mg и 20 mg въз основа на телесното тегло. В края на 4-та седмица резултатите показват, че по отношение на крайната точка за понижаване на систолното кръвно налягане рамиприл не е бил ефективен, но когато се прилага в най-високата доза е понижил диастолното кръвно налягане. Както при средни, така и високи дози рамиприл показва значително понижаване както на систолното, така и на диастолното кръвно налягане при деца с потвърдена хипертония.

Този ефект не е наблюдаван в 4-седмично рандомизирано, двойно сляпо проучване с повишаване на дозата и прекъсване на приема при 218 педиатрични пациенти на възраст 6-16 години (75% с първична хипертония), където и диастолното, така и систолното кръвно налягане показват умерено повишаване, но не и статистически значимо връщане към изходното ниво, и при трите изследвани дозови нива [ниска доза (0,625 mg – 2,5 mg), средна доза (2,5 mg – 10 mg) или висока доза (5 mg – 20 mg)] рамиприл, базирани на телесното тегло. Рамиприл не е показал линеен дозов отговор в изследваната педиатрична популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с рамиприл
Абсорбция
След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достигат в рамките на един час. Въз основа на откриването в урината, степента на абсорбция е най-малко 56% и не се повлиява значимо от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45%.
Пикова плазмена концентрация на рамиприлат, единствен активен метаболит на рамиприл, се достига 2-4 часа след прием на рамиприл. Стационарни плазмени концентрации на рамиприлат

след еднократно дневно приложение на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни лечение.

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

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

Елиминиране
Екскрецията на метаболитите е предимно чрез бъбреците.
Плазмената концентрация на рамиприлат намалява полифазно. Поради силното, насищащо се свързване с АСЕ и бавното разделяне от ензима, рамиприлат има удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.
След многократно прилагане на доза рамиприл веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дозите от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози от 1,25-2,5 mg.
Тази разлика е свързана с капацитета за насищанв на ензима чрез свързване с рамиприлат.

Специални популации
Бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)
Бъбречната екскреция на рамиприлат е намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция и бъбречният клирънс на рамиприлат е пропорционално свързан с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на рамиприлат, която намалява по-бавно, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)
При пациенти с нарушена чернодробна функция, метаболизирането на рамиприл до рамиприлат е забавено, поради намалената активност на чернодробните естерази, като плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Пиковите концентрации на рамиприлат при тези пациенти обаче не се различават от тези, наблюдавани при пациенти с нормална чернодробна функция.

Кърмене
Еднократна перорална доза рамиприл води до неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Въпреки това ефектът при многократно прилагане на дози обаче не е известен. Рамикомб не се препоръчва по време на кърмене (вж. точка 4.6).

Свързани с индапамид
Индапамид 1,5 mg се предлага в лекарствена форма с изменено освобождаване, основана на матрична система, в която активното вещество е диспергирано в носител, който подпомага измененото освобождаване на индапамид.

Абсорбция
Фракцията на освободен индапамид се абсорбира бързо и без остатък през стомашно-чревния тракт. Храненето леко увеличава скоростта на абсорбция, но не оказва влияние върху количеството на абсорбираното лекарство. Пиковото ниво в серума след еднократна доза се получава около 12 часа след приема, многократното прилагане намалява вариациите в серумните нива между двете дози. Съществува интраиндивидуална вариабилност.

Разпределение
Свързването на индапамид с плазмените протеини е 79%. Плазменият елиминационен полуживот е от 14 до 24 часа (средно 18 часа). Стационарно състояние се достига след 7 дни. Многократното приложение не води до натрупване.

Метаболизъм

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Елиминирането е предимно чрез урината (70% от дозата) и с фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

Бъбречно увреждане
Фармакокинетичните параметри не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Педиатрична популация
Рамикомб не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с рамиприл
Пероралното приложение на рамиприл не показва остра токсичност при гризачи и кучета. Проучвания, включващи хронично перорално приложение са провеждани при плъхове, кучета и маймуни. Промени в плазмените електролити и кръвната картина са били установени при трите вида. При кучета и маймуни при дневни дози от 250 mg/kg/ден е било наблюдавано значително уголемяване на юкстагломеруларния апарат вследствие на фармакодинамичната активност на рамиприл. Плъхове, кучета и маймуни понасят дневни дози съответно от 2, 2,5 и 8 mg/kg/ден без вредни ефекти. Необратимо бъбречно увреждане е наблюдавано при много млади плъхове, получили еднократна доза рамиприл. Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенни свойства.
Фертилитетът не се повлиява нито при мъжки, нито при женски плъхове.
Прилагането на рамиприл върху женски плъхове по време на феталния период и лактацията води до необратимо увреждане на бъбреците (дилатация на бъбречното легенче) в потомството при дневни дози от 50 mg/kg телесно тегло или по-високи.
Разширено проучване за мутагенност чрез използване на няколко системи за изследване е показало, че рамиприл има мутагенни и генотоксични свойства.

Свързани с индапамид
Индапамид е тестван с отрицателни резултати по отношение на мутагенни и канцерогенни свойства.
Най-високите дози, прилагани перорално на различни животински видове (40 до 8 000 пъти терапевтичната доза), са показали засилване на диуретичните свойства на индапамид. Главните симптоми на отравяне по време на проучвания за остра токсичност с индапамид, приложен интравенозно или интраперитонеално, са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадипнея и периферна вазодилатация.
Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност и тератогенност.
Фертилитетът не е нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на капсулата:
лактоза монохидрат
микрокристална целулоза
кросповидон
хипромелоза
магнезиев стеарат
натриев стеарилфумарат
силициев диоксид, хидрофобен колоиден
силициев диоксид, колоиден безводен
жълт железен оксид (E172)

Капсулна обвивка:
желатин

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

жълт железен оксид (E172)
червен железен оксид (E172)
титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 или 112 твърди капсули с изменено освобождаване в блистери от OPA/Al/PVC//Al.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рамикомб 5 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване: Рег. №
Рамикомб 10 mg/1,5 mg твърди капсули с изменено освобождаване: Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2025 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •