

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамира Трио 5 mg/5 mg/12,5 mg твърди капсули  
Ramira Trio 5 mg/5 mg/12.5 mg hard capsules

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една капсула съдържа 5 mg рамиприл (ramipril), 5 mg амлодипин (amlodipine) (6,934 mg амлодипинов безилат), 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Капсула с розова непрозрачна капачка и светлосиво непрозрачно тяло.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Рамира Трио е показан за лечение на хипертония като заместваща терапия при възрастни, чието състояние се овладява в достатъчна степен, когато отделните продукти се дават едновременно в същата дозировка като в комбинацията, но в отделни таблетки (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната дневна доза е една капсула, съдържаща съответното необходимо количество.

Рамира Трио може да се взима преди, с или след храненето, тъй като храната не променя бионаличността. (вж. точка 5.2).

Комбинираните продукти с фиксирано съдържание на съставките не са подходящи за начално лечение.

Пациентите, при които едновременно се започва лечение с рамиприл, амлодипин и диуретик, може да получат симптоматична хипотония.

В случай, че е необходимо нагаждане на дозировката, то трябва да се направи с отделните съставки и след като се установят подходящите дози при възможност да се премине на новата фиксирана комбинация.

##### Специални популации

###### Пациенти, лекувани с диуретици

Препоръчва се внимание при пациенти, лекувани с диуретици, тъй като при такива пациенти може да се получи намаляване на течностите и/или изчерпване на солите в организма. Трябва да се следят бъбречните функции и количеството на калия в серума.

###### Пациенти с чернодробно увреждане (вижте точка 5.2)

При пациенти с чернодробно увреждане лечението трябва да бъде започнато под строг медицински контрол и единствено с оптимална дневна доза от 2,5 mg/5 mg/12,5 mg. Рамира Трио не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като количеството на рамиприла надвишава максималната доза, допустима при такива пациенти.

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                    |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                                       | 20190235           |
| Разрешение №                                     | 64837 / 08-03-2024 |
| BG/MA/MP   | 64837 / 25-03-2024 |
| Одобрение №                                      | 64837 / 25-03-2024 |



### Пациенти с бъбречно увреждане

За намиране на оптималната начална и поддържаща доза за пациенти с бъбречно увреждане дозата на всеки пациент трябва да се нагажда индивидуално чрез титриране на дозите на рамиприла, амлодипина и хидрохлоротиазида поотделно (за подробности вижте кратките характеристики на еднокомпонентните препарати).

Дневната доза Рамира Трио при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да е съобразена с клирънса на креатинина.

- Ако клирънсът на креатинина е  $\geq 60$  ml/min, максималната дневна доза Рамира Трио е 10 mg/10 mg/25 mg;
- Ако клирънсът на креатинина е между 30 и 60 ml/min, максималната дневна доза Рамира Трио е 5 mg/10 mg/25 mg;
- Рамира Трио е противопоказан при пациенти с анурия тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация (GFR)  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2);
- При пациенти на хемодиализа: максималната дневна доза е 5 mg/10 mg/25 mg; лекарственият продукт трябва да се прилага няколко часа след хемодиализата.

По време на лечението с Рамира Трио трябва да се следят бъбречната функция и калият в серума. При влошаване на функцията на бъбреците употребата на Рамира Трио трябва да се прекрати и съставките му да се дават в съответно променени дози.

### Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст се препоръчва внимание, включително по-честа проверка на кръвното налягане, особено при най-високата доза Рамира Трио (10 mg/10 mg/25 mg), поради по-голяма вероятност от нежелани реакции, особено при много възрастни и слаби пациенти.

### Педиатрична популация

Употреба на Рамира Трио при деца и юноши под 18-годишна възраст не се препоръчва поради липсата на данни по отношение на безопасност и ефикасност.

### **Начин на приложение**

Капсулите трябва да се взимат през устата веднъж дневно всеки ден по едно и също време на деня, с или без храна. Не трябва да се дъвчат или раздробяват. Не трябва да се взимат със сок от грейпфрут.

### **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към амлодипин или друг дихидропиридинов блокатор на калциевите канали, рамиприл или други инхибитори на АСЕ (ангиотензинконвертиращ ензим), хидрохлоротиазид или други тиазидни диуретици, сулфонамиди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или предишен ангиоедем, предизвикан от инхибитори на АСЕ или антагонисти на рецепторите за ангиотензин II (AIIARs).
- шок (включително кардиогенен шок);
- 2-ро и 3-то тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- екстракорпорално третиране, при което има контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- значима стеноза на бъбречните артерии двустранно или стеноза на бъбречната артерия на единствения функциониращ бъбрек;
- тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина  $< 30$  ml/min);
- пациенти с хипотензивни или хемодинамично нестабилни състояния;
- при пациенти с хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- анурия;
- обструкция на изходящия тракт на лявата сърдечна камера (напр. високостепенна аортна стеноза);



- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- Едновременната употреба на Рамира Трио с продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- Чернодробно увреждане.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

##### Специални популации

##### Бременни

Употреба на инхибитори на АСЕ, какъвто е рамиприл, или антагонисти на рецепторите за ангиотензин II (AIIARs) не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитори /AIIARs се смята за незаменимо, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно лечение на хипертонията с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с инхибитори на АСЕ/AIIARs трябва веднага да се прекрати и, ако е необходимо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### Пациенти с особен риск от хипотония

##### Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система

Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система са изложени на риск за остро изявен спад на кръвното налягане и влошаване на функцията на бъбреците вследствие на инхибирането на АСЕ, особено когато инхибитор на АСЕ или съпътстващ диуретик се дава за първи път или при първото повишаване на дозата.

Трябва да се очаква значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и е необходимо медицинско наблюдение, включително следене 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 аортната или митралната клапа).
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречна артерия с функциониращ втори бъбрек.
- пациенти, при които има или може да настъпи намаление на телесните течности или солите (включително пациенти, приемащи диуретици).
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит.
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония.

По принцип се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или солевия дефицит преди започване на лечението (но при пациенти със сърдечна недостатъчност коригирането трябва внимателно да се прецени с оглед на риска от обемно натоварване).

##### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има доказателства, че едновременната употреба на инхибитори на АСЕ, блокери на рецепторите за ангиотензин II или алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и понижение на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова двойната блокада на РААС чрез употреба на комбинация от инхибитори на АСЕ, блокери на рецепторите за ангиотензин II или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1).

В случай, че двойната блокада бъде преценена като абсолютно необходима, тя трябва да се прилага само под наблюдение от специалист и внимателно често следене на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

Инхибитори на АСЕ и блокери на рецепторите за ангиотензин II не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.



- *Пациенти с риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония*  
През началната фаза на лечението е необходимо специално медицинско наблюдение.

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност изискват специално внимание. При едно дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщената честота на белодробен оток в групата на лечение с амлодипин е по-висока отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват предпазливо при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртността.

#### Пациенти с нарушена чернодробна функция

Рамира Трио не трябва да се използва при пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като количеството на рамиприла надвишава максималната дневна доза (2,5 mg), допустима при такива пациенти.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Функцията на бъбреците трябва да се оценява преди и по време на лечението с Рамира Трио и дозировката да се коригира, особено през първите седмици на лечението. Особено внимателно следене е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Тиазидните диуретици са напълно ефективни при нормална или леко увредена бъбречна функция (оценена чрез изчисляване на креатининовия клирънс въз основа на стойностите на серумния креатинин). При пациенти в старческа възраст стойностите на креатининовия клирънс трябва да се адаптират съгласно възраст, телесно тегло и пол на пациента, според формулата на Cockcroft:

$Cl_{Cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0.814 \times \text{серумен креатинин}$ , където:

- Възраст – изразена в години
- Телесно тегло – в kg
- Серумен креатинин – в micromol/l

Формулата е валидна за мъже и трябва да бъде адаптирана за жени чрез умножаване на резултата по 0,85.

Хиповолемията, като резултат от загуба на натрий и течности, предизвикана от диуретика в началото на лечението, може да доведе до понижаване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.

Тиазидните диуретици може да предизвикат азотемиа при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Когато Рамира Трио се използва при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично следене на електролитите (вкл. калий), креатинина и пикочната киселина в серума. Рамира Трио е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, стеноза на бъбречните артерии двустранно или стеноза на бъбречната артерия на единствения функциониращ бъбрек. Това лекарство не се препоръчва и при пациенти с единствен функциониращ бъбрек, а също и при хипокалиемиа.

Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

#### Пациенти в старческа възраст

Вижте точка 4.2.

#### Хирургични операции

Препоръчва се, когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим, какъвто е рамиприл, да се спре един ден преди операцията.





### Свърхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с инхибитори на ACE, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Рискът от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, с или без дихателни нарушения) може да бъде увеличен при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които може да предизвикат ангиоедем като mTOR инхибитори (таргетни на рапамицин, при бозайници) инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), вилдаглиптин или инхибитори на неприлизин (NEP) (такива като рацекадотрил). Комбинацията рамиприл и сакубитрил/валсартан е противопоказана, поради повишения риск за ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).

В случай на ангиоедем, приемът на Рамира Трио трябва да се прекрати. Трябва незабавно да се назначи спешна терапия. Пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение поне за 12 до 24 часа и изписан след напълно отшумяване на симптомите.

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

### Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

При инхибиране на ACE вероятността и тежестта на анафилактичните и анафилактоидни реакции към отрови от насекоми и други алергени са повишени. Трябва да се обмисли временно прекъсване на употребата на рамиприл преди провеждане на десенсибилизация.

### Дисбаланс в серумните електролити -калий

Лечението с Рамира Трио трябва да започне само след достигане на нормални стойности на серумния калий и серумния магнезий. Тиазидните и сродни на тях диуретици може да причинят хипокалиемия или да обострят съществуваща хипокалиемия. Тиазиди трябва да се използват предпазливо при пациенти със заболявания, които могат да причинят значителна загуба на калий, каквито са например бъбречни заболявания със загуба на соли или нарушения на бъбречната функция с преренален произход (кардиогенни). Рискът за възникване на хипокалиемия (<3,5 mmol/l) трябва да бъде предотвратен при определени рискови групи, каквито са пациентите в старческа възраст и/или страдащи от недोхранване и/или пациенти, приемащи едновременно голям брой лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит, пациенти с коронарна и сърдечна недостатъчност. При такива пациенти хипокалиемията увеличава сърдечната токсичност на дигиталисовите продукти и риска от сърдечни нарушения. Пациенти с удължен QT интервал в електрокардиограмата също са изложени на риск, независимо дали удълженият QT-интервал в електрокардиограмата е вроден или предизвикан от лекарства. В такъв случай хипокалиемията (както и брадикардията) действа като фактор, благоприятстващ появата на тежки аритмии, в частност torsades de pointes, потенциално смъртоносни, особено при наличие на брадикардия.

Наблюдавана е хиперкалиемия при някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително с рамиприл. Пациенти, при които има риск от развитие на хиперкалиемия са обикновено с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или които приемат калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици и други вещества, повишаващи плазмените концентрации на калий, или в състояние на дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза (виж точка 4.5).

Препоръчва се преди започването на лечение с Рамира Трио концентрацията на калий в серума и съпътстващата хипомагнезиемия, ако е налична, да се коригират до нормални стойности. Първото контролно изследване на калия в плазмата трябва да се направи през първата седмица след започването на лечението. След това се препоръчва редовно да се следи калият в серума. При всички пациенти, получаващи тиазидни диуретици, трябва да се следи електролитното равновесие, и особено на калия. При хронично лечение в началото му трябва да се следи концентрацията на калия в серума. Може да се има предвид контрол до 3-4 седмици в зависимост от рисковите фактори. След това са препоръчителни редовни проверки, особено при пациентите с рискови фактори.



### Дисбаланс в серумните електролити - натрий

Концентрацията на натрий в серума трябва да се проверява преди започване на лечението и през редовни интервали след това. Тиазидните диуретици може да предизвикат хипонатриемия или да обострят съществуваща хипонатриемия. При пациенти със значително понижаване на натрия в серума и/или значително намаление на обема на течностите, каквото се наблюдава при пациенти, получаващи високи дози диуретици, в редки случаи след започването на лечение с хидрохлоротиазид може да възникне симптоматична хипотония.

Понижението на концентрацията на натрия в плазмата може първоначално да е безсимптомно, затова редовното изследване е важно и трябва да е още по-често при рисковите групи, каквито са пациентите в старческа възраст, страдащите от недोхранване, пациентите с асцит, дължащ се на чернодробна цироза и пациенти с едем поради нефротичен синдром (вж. точки 4.8 и 4.9). Установени са отделни случаи на хипонатриемия с неврологични симптоми (гадене, прогресиращо нарушение в ориентирането, апатия) при употребата на тиазидни диуретици.

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон и последваща хипонатриемия е съобщаван при лечение с рамиприл.

Рамира Трио трябва да се използва само след нормализиране на обема и/или обема на кръвта. В противен случай, лечението трябва да започва под непосредствен медицински надзор.

Всички пациенти, получаващи Рамира Трио, трябва периодично да се проверяват за разстройства на електролитния баланс, особено на калия, натрия и магнезия.

### Серумен калций

Тиазидните диуретици понижават екскрецията на калций в урината и това може да доведе до обратимо леко повишени нива на калций в серума при липса на установени отклонения в калциевия метаболизъм. Хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хиперкалциемия и да се прилага след излекуване на съществуваща хиперкалциемия. Приемът на Хидрохлоротиазид трябва да се преустанови, ако се появи хиперкалциемия по време на лечението. Серумният калций трябва редовно да се изследва по време на лечение с тиазидни диуретици. Установена хиперкалциемия може да е признак на маскиран хиперпаратиреоидизъм. Лечението с тиазидни диуретици трябва да бъде прекратено преди изследвания за функцията на околощитовидните жлези.

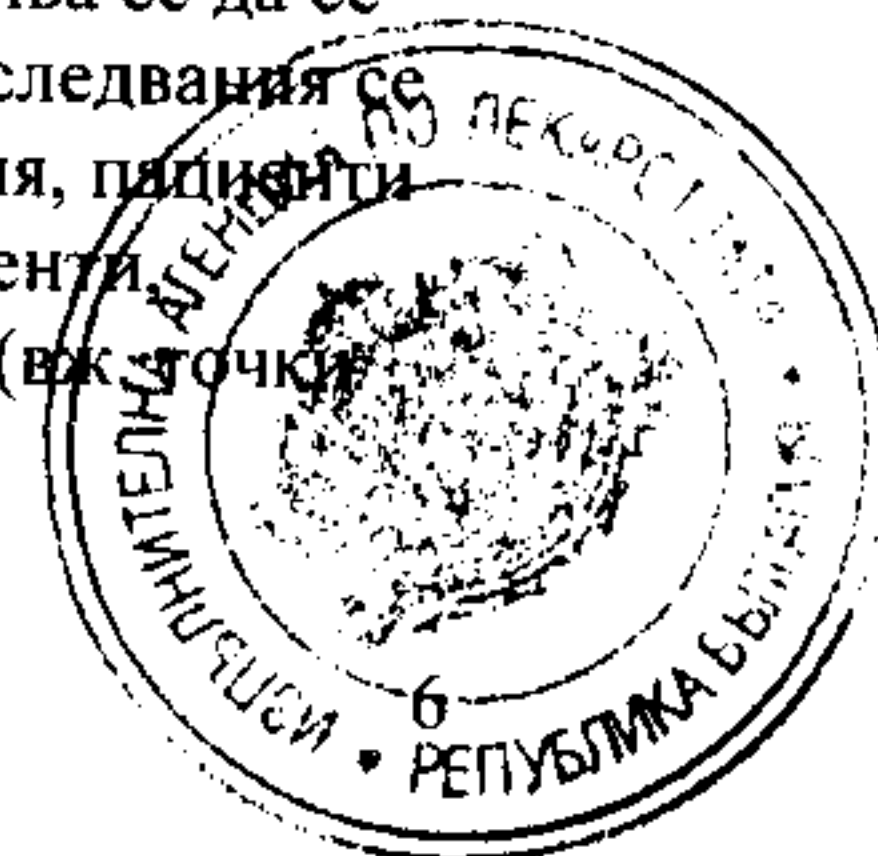
### Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания на базата на Датския национален раков регистър е установено повишение на риска от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базоцелуларен карцином и сквамозноклетъчен карцином] с увеличението на кумулативната доза хидрохлоротиазид. Фотосенсибилизиращото действие на хидрохлоротиазида би могло да е възможен механизъм за възникването на НМРК.

Пациентите, които взимат хидрохлоротиазид, трябва да бъдат уведомени за риска от НМРК и посъветвани да проверяват редовно кожата си за нови лезии и своевременно да съобщават за съмнителни изменения по кожата. На пациентите трябва да бъдат препоръчани възможните превантивни мерки като напр. ограничаване на излагането на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи и подходяща защита в случай на излагане, за да се сведе до минимум рискът от рак. Съмнителните кожни лезии трябва да се преглеждат своевременно, евентуално и с хистологично изследване на биопсии. Може да е необходимо преразглеждане на употребата на хидрохлоротиазид при пациенти, които по-рано са имали НМРК (вж. и точка 4.8).

### Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, както и тромбоцитопения и анемия, и е съобщавано за костномозъчна супресия след лечение с АСЕ инхибитори. Препоръчва се да се следи броят на левкоцитите с цел откриване на възможна левкопения. По-чести изследвания се препоръчват в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, пациенти с колагенови болести (напр. лупус еритематодес или склеродермия) и всички пациенти, лекувани с други лекарства, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точки 4.5 и 4.8).



### Етнически различия

Инхибиторите на АСЕ причиняват ангиоедем по-често при чернокожи пациенти, отколкото при други. Както и другите инхибитори на АСЕ, рамиприл може да е по-неефикасен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при други, може би поради по-високата честота на хипертония с ниско ниво на ренина в популацията на чернокожите хипертоници.

### Кашлица

При употреба на инхибитори на АСЕ се съобщава за кашлица. Типично кашлицата е непродуктивна, персистираща и изчезва след прекратяване на лечението. При диференциалната диагностика на кашлицата трябва да се има предвид и предизвикана от инхибитори на АСЕ кашлица.

### Фоточувствителност

При употреба на тиазидни диуретици са съобщавани случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8).

В случай на реакция на фоточувствителност по време на лечението се препоръчва прекратяване на лечението. Ако е наложително подновяване на лечението, се препоръчва защита за частите на тялото, които ще бъдат изложени на слънце или на изкуствено ултравиолетово лъчение от дълговълновия диапазон (UVA).

### Хориоиден излив, остра миопия и глаукома със затворен ъгъл

Хидрохлоротиазид, който е сулфонамид, може да причини идиосинкратична реакция, водеща до хориоиден излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра глаукома със затворен ъгъл. Симптомите включват внезапно намаление на зрителната острота или болка в очите и обикновено се появяват в първите часове или седмици след започване на употребата на лекарството. Нелекувана, острата глаукома със затворен ъгъл може да доведе до трайна загуба на зрението. Главното лечение е да се прекрати употребата на хидрохлоротиазид възможно най-скоро. Рисковите фактори за развитие на остра глаукома със затворен ъгъл може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или към пеницилин.

### Гликемия и липидемия

Лечението с тиазиди може да намали глюкозния толеранс и да повиши съдържанието на холестерол и триглицериди в серума. При диабетици може да са необходими корекции на дозите инсулин или перорални хипогликемизиращи лекарства.

### Пикочна киселина

Хидрохлоротиазид, както и други диуретици, може да предизвика повишение на концентрацията на пикочната киселина в плазмата вследствие на понижаване на екскрецията ѝ чрез урината и така да способства за развитие на хиперурикемия или да задълбочи съществуваща хиперурикемия и да предизвика пристъпи на подагра при предразположени пациенти.

Дозировката трябва да се коригира в зависимост от съдържанието на пикочна киселина в плазмата.

### Комбиниране с антихипертензивни лекарства

При комбиниране с друго антихипертензивно средство се препоръчва да се намали дозировката, поне първоначално.

Антихипертензивният ефект на инхибиторите на АСЕ, антагонистите на ангиотензин II или инхибиторите на ренина се усилва от лекарства, които повишават активността на ренина в плазмата (диуретици).

Препоръчва се повишено внимание, когато инхибитор на АСЕ, антагонист на ангиотензин II или директен инхибитор на ренина се прилага едновременно с хидрохлоротиазид, особено при пациенти със значително понижен натриев хлорид и/или пациенти с хиповолемия.

### Спортисти





Спортистите трябва да имат предвид, че този продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика положителна реакция при тестовете за допинг.

#### 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 ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Рамира Трио и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

#### Други

Лупус: За тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, са съобщавани случаи на обостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-чести при алергии и астма.

#### Натрий

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

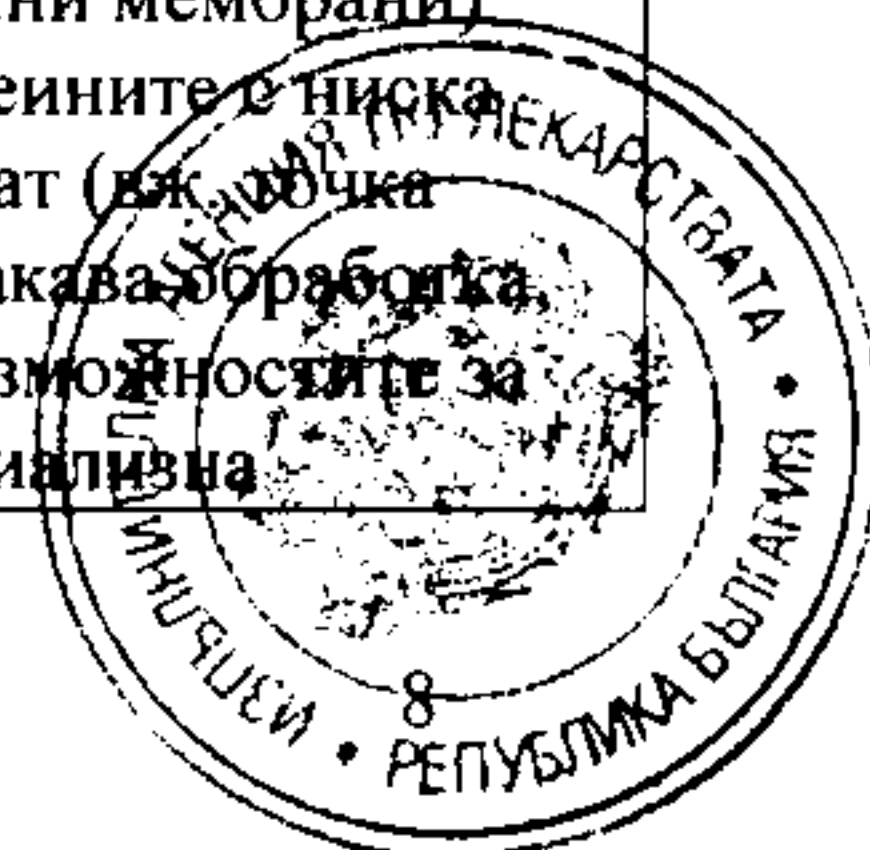
#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия на Рамира Трио с други лекарствени продукти. Поради това в тази точка е представена само информацията относно известните взаимодействия на отделните активни вещества с други лекарствени продукти.

Независимо от това е важно да се има предвид, че Рамира Трио може да увеличи понижаващия кръвното налягане ефект на други антихипертензивни лекарства (напр. диуретици).

#### Не се препоръчва едновременна употреба:

| Съставки на Рамира Трио     | Известни взаимодействия със следните агенти             | Ефект на взаимодействието  |
|-----------------------------|---|--|
| рамиприл и хидрохлоротиазид | литиеви соли  | Екскрецията на литий може да бъде понижена от инхибитори на АСЕ и тиазиди и поради това токсичността на лития може да бъде повишена. Затова не се препоръчва комбиниране на рамиприл и хидрохлоротиазид с литий. Поради това при едновременна употреба се препоръчва внимателно следене на концентрацията на литий в серума.   |
| рамиприл                    | високопропускливи мембрани за диализа или хемофилтрация | Повишен риск от тежки анафилактични реакции при екстракорпорална обработка, при която има контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като напр. диализа или хемофилтрация през някои високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) или афереза на липопротеините с ниска плътност с декстрансулфат (вж. точка 4.3). Ако е необходима такава обработка, трябва да се разгледат възможностите за използване на друг вид диализа. |





|           |                                       |  |
|-----------|---------------------------------------|--|
|           |                                       | мембрана или антихипертензивно лекарство от друг клас  |
|           | <i>сакубитрил/валсартан</i>           | Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4).<br>Лечение с рамиприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след прилагането на последната доза сакубитрил/валсартан.<br>Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след прилагането на последната доза Рамира Трио. |
| амлодипин | <i>грейпфрут или сок от грейпфрут</i> | Прилагането на амлодипин с грейпфрут или със сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до усилване на понижаващия кръвното налягане ефект.   |

**Предпазни мерки при употреба**

| <b>Съставки на Рамира Трио</b> | <b>Известни взаимодействия със следните агенти</b>  | <b>Ефект на взаимодействието</b>  |
|--------------------------------|---|---|
| рамиприл                       | <i>Нестероидни противовъзпалителни лекарства и ацетилсалицилова киселина</i>  | Трябва да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на рамиприл. Освен това едновременното лечение с ACE инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на функцията на бъбреците и повишение на калия в серума. |
|                                | <i>Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици, други средства, повишаващи нивата на калий в кръвта (включително ангиотензин II рецепторни антагонисти, триметоприм и фиксирани комбинации със сулфаметоксазол, такролимус, циклоспорин)</i> | Може да възникне хиперкалиемия, затова е необходимо често проследяване на серумния калий.   |



|           |  |   |
|-----------|--|---|
|           | <i>Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други лекарствени средства, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прием на значително количество алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)</i> | Трябва да се очаква увеличаване на риска за хипотония (вж. точка 4.2 относно диуретици).  |
|           | <i>Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопротеренол, добутамин, допамин, епинефрин)</i>  | Може да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл.<br>Препоръчва се мониториране на кръвното налягане.   |
|           | <i>Алопуринол, имуносупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които може да променят броя на кръвните клетки</i>  | Увеличена вероятност за хематологични реакции (вж. точка 4.4).  |
|           | <i>Антидиабетни лекарства, включително инсулин</i>   | Хипогликемични реакции може да се наблюдават. Препоръчва се мониториране на глюкозата в кръвта.   |
|           | <i>Инхибитори на mTOR или DPP-IV</i>   | Повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, които едновременно приемат mTOR инхибитори (напр. темзиролимус, еверолимус, сиролимус) или вилдаглиптин. Започването на лечението трябва да бъде при повишено внимание (вж. точка 4.4).  |
|           | <i>Инхибитори на неприлизин (NEP)</i>  | Съобщено е за повишен риск от ангиоедем при едновременна употреба на инхибитори на ACE и инхибитор на неприлизин, какъвто е рацекадотрил (вж. точка 4.4).   |
| амлодипин | <i>Инхибитори на CYP3A4 (т.е. протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин, кларитромицин, верапамил или дилтиазем)</i>  | Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 може да доведе до значимо повишение на експозицията на амлодипин. Клиничното отражение на тези фармакокинетични промени може да е по-изявено при пациентите в напреднала възраст. Затова може да е необходимо клинично наблюдение и коригиране на дозата. |
|           | <i>Индуктори на CYP3A4 (т.е. рифампицин, жълт кантарион)</i>   | При едновременно приложение на добре познати индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното   |

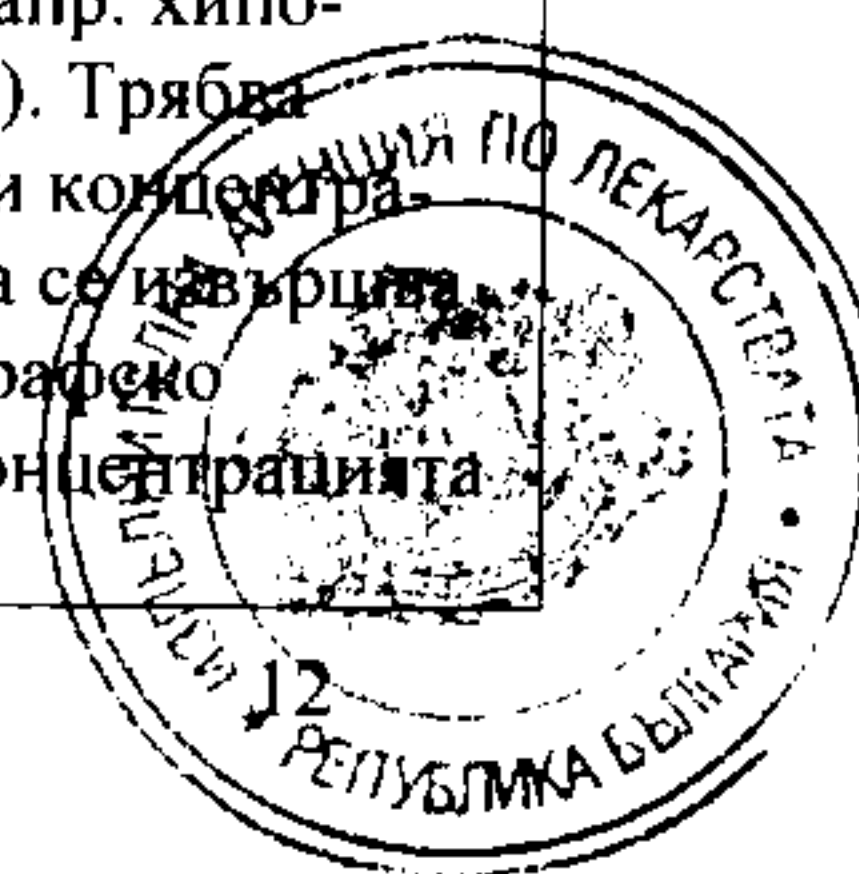


|  |  |
|--|--|
|  | <p>налягане трябва да се проследява и да се обмисли регулиране на дозата както по време, така и след съпътстващо лечение, особено със силни индуктори на CYP3A4.</p>   |
| <i>Дантролен (инфузия)</i>   | <p>При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва едновременното прилагане на дантролен (инфузия) и блокери на калциевите канали като амлодипин да се избягва при пациенти с риск за злокачествена хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия.</p>   |
| <i>Симвастатин</i>   | <p>Едновременната употреба на многократно приложени дози амлодипин по 10 mg с 80 mg симвастатин е довела до увеличение със 77 % на експозицията на симвастатин в сравнение с прилагане само на симвастатин. При пациенти на амлодипин дозировката на симвастатин трябва да не надвишава 20 mg дневно.</p>  |
| <i>Циклоспорин</i>   | <p>Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на амлодипин с циклоспорин при здрави доброволци или други популационни групи освен при пациенти с трансплантиран бъбрек, като при тях се наблюдава в различна степен повишение (средно с от 0% до 40%) на минималната концентрация на циклоспорина в междудозовия период. Трябва да се има предвид следене на нивата на циклоспорин при пациенти на амлодипин, които имат трансплантиран бъбрек, и дозата на циклоспорин да се намали, ако е необходимо.</p> |
| <i>Такролимус</i>  | <p>Има риск от повишена концентрация на такролимус в кръвта, когато той се използва едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За предотвратяване на токсично действие на такролимус прилагането на амлодипин при пациент на лечение с такролимус изисква следене на концентрацията на такролимус в кръвта и коригиране на дозировката на такролимус при необходимост.</p>  |
| <i>Инхибитори на mTOR (mechanistic Target of Rapamycin - прицелния ензим за рапамицин)</i> | <p>Инхибиторите на mTOR, напр. сиролимус, темсиролимус и еверолимус, са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременна употреба с инхибитор на</p>  |

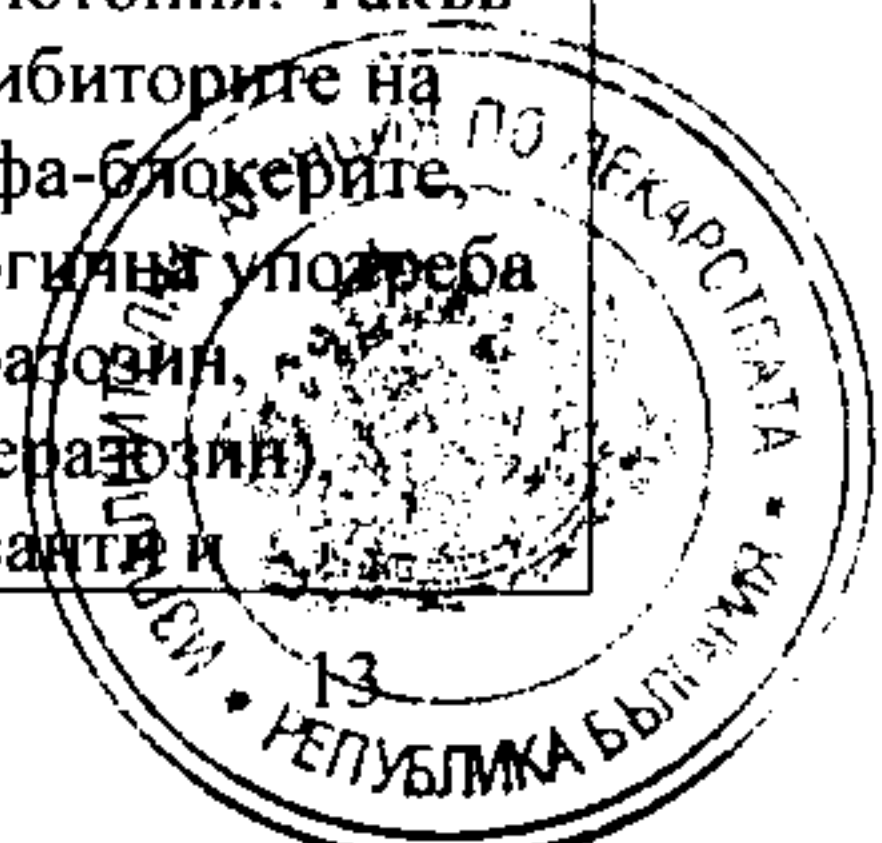




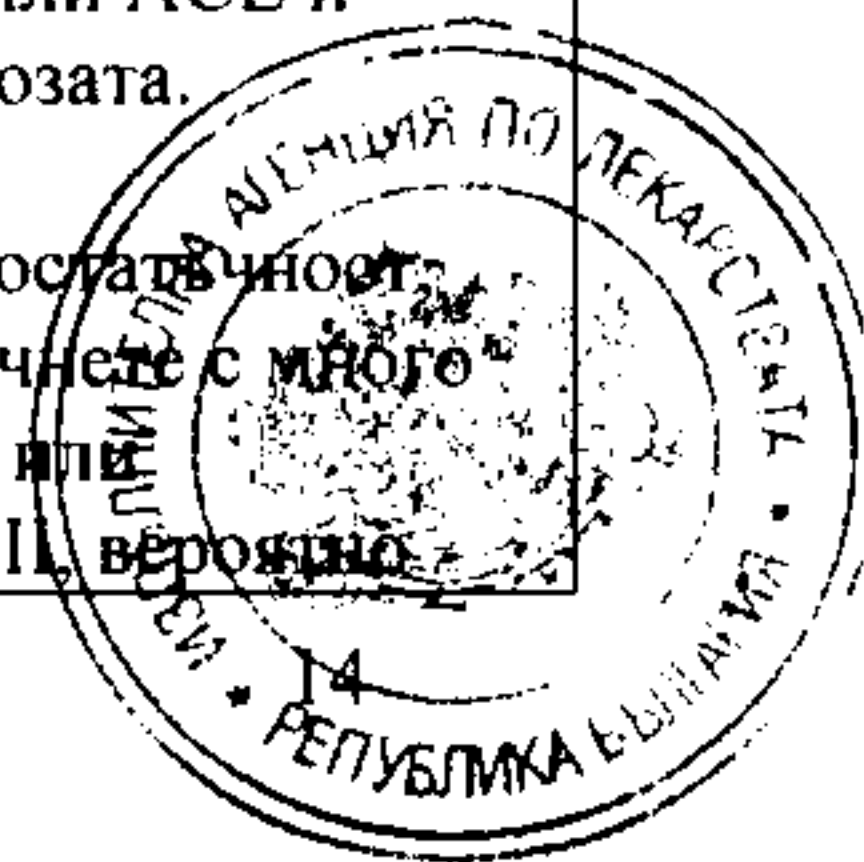
|                  |  |  |
|------------------|--|--|
|                  |  | mTOR амлодипин може да повиши експозицията на инхибитора на mTOR.  |
| хидрохлоротиазид | <i>Лекарства, които може да предизвикат хипокалиемия</i>   | Хипокалиемията е предразполагащ фактор за нарушения на сърдечния ритъм (особено torsades de pointes) и увеличаване на токсичността на някои лекарства като напр. дигоксин. Затова лекарствата, които може да причинят хипокалиемия, участват в множество взаимодействия. Такива са калиуретичните диуретици, самостоятелно или в комбинация, стимулиращите лаксативи, глюкокортикоидите, тетракозактид и амфотерицин В (интравенозно приложен).                                |
|                  | <i>Лекарства, които може да причинят хипонатриемия</i>   | Някои лекарства по-често се свързват с появата на хипонатриемия. Такива са диуретиците, дезмопресин, антидепресантите, инхибиращи обратното поемане на серотонина, карбамазепин и окскарбазепин. Комбинирането на тези лекарства повишава риска от хипонатриемия.  |
|                  | <i>Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина</i>  | Остра бъбречна недостатъчност, изразена чрез понижена гломерулна филтрация (инхибиране на вазодилатиращите простагландини поради нестероидни противовъзпалителни средства) може да се наблюдава при рискови пациенти (в старческа възраст и/или дехидратирани пациенти). В допълнение, може да се наблюдава понижаване на антихипертензивния ефект. Затова се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и оптимална хидратация на пациента. |
|                  | <i>Антидиабетни лекарства, включително инсулин</i>   | Може да настъпят хипергликемични реакции. Хидрохлоротиазид може да понижи ефекта на антидиабетните лекарства. Затова в началния период на едновременната употреба се препоръчва особено стриктно следене на концентрацията на глюкоза в кръвта.  |
|                  | <i>Перорални антикоагуланти</i>  | Антикоагулантният ефект може да бъде понижен при едновременна употреба на хидрохлоротиазид.  |
|                  | <i>Активни вещества, за които е известно, че удължават QT-интервала и антиаритмични лекарства, които може да предизвикат torsades de pointes (амиодарон, амисулприд, арсен, артенимол, хлороквин, хлорпромазин, циталопрам, циамемазин, дифеманил,</i> | Проаритмичната им токсичност, включително torsades de pointes може да бъде повишена или антиаритмичният им ефект да бъде отслабен при наличие на електролитни нарушения (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия). Трябва предварително да се провери концентрацията на калий в серума и да се извърши клинично и електрокардиографско наблюдение и да се следи концентрацията на електролитите.   |



|  |   |
|--|---|
| <p>дизопирамид, дофетилид,<br/>доласетрон, домперидон,<br/>дронедарон, дроперидол,<br/>еритромицин,<br/>есциталопрам,<br/>флупентиксол,<br/>флуфеназин, халофантрин,<br/>халоперидол,<br/>хидроквинидин,<br/>хидроксизин, ибутилид,<br/>левофлоксацин,<br/>левопромазин,<br/>лумефантрин,<br/>меквитазин, метадон,<br/>мизоластин,<br/>Моксифлоксацин,<br/>пентамидин, пимозид,<br/>пирамперон, пипераквин,<br/>пипотиазин, прукалоприд,<br/>квинидин, соталол,<br/>спирамицин, султирид,<br/>султоприд, тиаприд,<br/>торемифен, вандетаниб,<br/>винкамин,<br/>цуклопентиксол)</p> |   |
| <p>Дигоксин</p>  | <p>Хипокалиемията може да засили токсичните ефекти на дигоксин. Хипокалиемията трябва да бъде коригирана преди започване на лечение с дигоксин и да се провеждат редовни клинични прегледи, изследвания на електролитите и електрокардиографско наблюдение.</p>   |
| <p>Калийсъхраняващи диуретици (самостоятелно или в комбинация)</p>   | <p>Рационалното комбиниране, което е полезно при някои пациенти, не изключва появата на хипокалиемия или, особено при бъбречна недостатъчност и диабет, хиперкалиемия. Трябва да се следи концентрацията на калий в серума, да се правят електрокардиограми и, ако е необходимо, да се преразгледа лечението.</p> |
| <p>Калциеви соли и лекарствени продукти, повишаващи калция в плазмата</p>  | <p>При едновременна употреба с хидрохлоротиазид може да се очаква повишение на концентрацията на калция в серума чрез понижено елиминиране на калций в урината, затова е необходимо стриктно следене на концентрацията на калций в серума.</p>  |
| <p>Лекарства, причиняващи ортостатична хипотония</p>   | <p>Антихипертензивните лекарства може да причинят ортостатична хипотония. Такъв е случаят с нитратите, инхибиторите на фосфодиестераза тип 5, алфа-блокери, включително тези за урологична употреба (алфузозин, доксазозин, празозин, силодозин, тамсулозин и теразозин) и трицикличните антидепресанти и</p>     |



|   |  |
|---|--|
|   | <p>невролептичните фенотиазини, допаминовите агонисти, леводопа, баклофен, амифостин</p>   |
| <i>Карбамазепин</i>   | <p>Риск от симптоматична хипонатриемия вследствие на адитивния ефект с хидрохлоротиазид. Клинично и биологично проследяване.</p>   |
| <i>Секвестранти на жлъчните киселини (хелатиращи смоли), (напр. колестирамин)</i> | <p>Секвестрантите на жлъчните киселини свързват тиазидните диуретици в червата и намаляват стомашно-чревната абсорбция с 43%-85%. При прилагане на тиазида 4 часа след секвестрант на жлъчните киселини, абсорбцията на хидрохлоротиазида е намалена с 30%-35%. Тиазидът трябва да се прилага 2-4 часа преди или 6 часа след секвестранта на жлъчните киселини. Да не се променя последователността на прилагане. Да се следи кръвното налягане и да се повиши дозата на тиазида, ако е необходимо.</p>  |
| <i>Контрастни средства, съдържащи йод</i>   | <p>В случай на обезводняване, причинено от диуретици, вкл. хидрохлоротиазид, е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност при употреба на големи дози контрастни вещества, съдържащи йод.</p> <p>Препоръчва се рехидратация на пациента преди прилагането на йодирания продукт.</p>  |
| <i>Циклоспорин</i>  | <p>Риск от повишение на креатининемията без модифициране на концентрацията на циклоспорин в кръвта, включително и при пациенти без натриева недостатъчност. Също и риск от хиперурикемия и подагра като усложнения.</p>  |
| <b>Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим</b>                              | <p>Риск от внезапна артериална хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност при започване или повишаване на дозата на лечение с АСЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен антагонист в случай на съществуваща дехидратация и хипонатриемия. При артериална хипертония, когато предишно лечение с диуретик може да е довело до воден и натриев дефицит, е необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• или спрете диуретика, преди да започнете лечение с антагониста на ангиотензин II или АСЕ, и по-късно въведете отново хипокалиемичен диуретик, ако е необходимо;</li> <li>• прилагайте ниски начални дози на ангиотензин II антагонист или АСЕ и постепенно увеличавайте дозата.</li> </ul> <p>При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици, започнете с много ниска доза АСЕ инхибитор или антагонист на ангиотензин II, вероятно</p> |





|  |   |
|--|---|
|  | <p>след намаляване на дозата на свързания хипокалиемичен диуретик.</p> <p>Във всички случаи мониторирайте бъбречната функция (серумен креатинин) през първите седмици от лечението с АСЕ или ангиотензин II антагонист.</p> |
|--|---|

При клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, амлодипин не оказва ефект върху фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Двойна блокада на РААС с блокери на рецепторите за ангиотензин, инхибитори на АСЕ или алискирен

Данни от клинични изпитвания показват, че двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез съвместна употреба на инхибитори на АСЕ, блокери на рецепторите за ангиотензин II или алискирен е свързана с повишена честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и понижена функция на бъбреците (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на само един агент, действащ върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

**Бременност**

Не се препоръчва употребата на Рамира Трио през първото тримесечие на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Рамира Трио е противопоказана през второто и третото тримесечие на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4.).

Рамиприл

Епидемиологичните данни за риск от тератогенност при експозиция на инхибитори на АСЕ през първото тримесечие на бременността не са еднозначни, но не може да се изключи леко повишение на риска. Освен ако продължаването на лечението с инхибитор на АСЕ се смята за незаменимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативни антихипертензивни лекарства, които са с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с инхибитори на АСЕ трябва да се прекрати незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение. Известно е, че терапевтичната експозиция на инхибитор на АСЕ/антагонист на рецепторите за ангиотензин II през второто и третото тримесечие на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидроамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако е имало експозиция на инхибитор на АСЕ през второто или третото тримесечие на бременността, се препоръчва ултразвуков преглед за оценка на бъбречната функция и черепа. Новородените, чиито майки са взимали инхибитори на АСЕ, трябва внимателно да се следят за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. В проучвания при животни при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употреба по време на бременност се препоръчва само ако няма по-безопасна алтернатива и болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Хидрохлоротиазид

Данните за употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност са ограничени, особено през първия триместър. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера.

Хидрохлоротиазид при продължителна експозиция през второто и третото тримесечие на бременността може да причини фето-плацентарна исхемия и риск от изоставане в растежа, жълтеница и електролитен дисбаланс. Освен това, при експозиция скоро преди термина, са съобщавани редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения у новороденото.



Хидрохлоротиазид може да намали обема на плазмата, както и утероплацентарното кръвообращение.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва в случаи на гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се използва друго лечение.

#### Рамиприл/амлодипин/хидрохлоротиазид

Няма опит от употреба на Рамира Трио при бременни жени. Въз основа на наличните данни за съставките не се препоръчва употреба на Рамира Трио през първото тримесечие на бременността, а употребата през второто и третото тримесечие е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.4).

### **Кърмене**

**Рамира Трио не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.**

Рамиприл и хидрохлоротиазид се екскретират в кърмата до степен, при която има вероятност за поява на ефекти при кърмачето, ако кърмачката взема терапевтични дози рамиприл и хидрохлоротиазид. Има недостатъчна информация относно употребата на рамиприл в периода на кърмене и трябва да се предпочитат алтернативни лекарства с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче. Употребата на тиазиди от кърмачки в периода на кърмене е свързана с отслабване или дори потискане на лактацията. Може да се прояви свръхчувствителност към сулфонамидни производни, хипокалиемия и ядрена жълтеница. Поради възможността за сериозни реакции при кърмачетата и към двете активни вещества, трябва да бъде взето решение дали да бъде прекратено кърменето или да бъде прекратена терапията, като се вземе предвид важността на терапията за майката.

Амлодипин се екскретира в кърмата.

Пропорцията на дозата кърма, получена от кърмачето, е оценен с интерквартилен диапазон от 3-7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачета не е известен. Решението дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с амлодипин трябва да се вземе, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

### **Фертилитет**

#### Амлодипин

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали е съобщавано за обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни относно възможния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. При едно проучване върху плъхове са установени неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

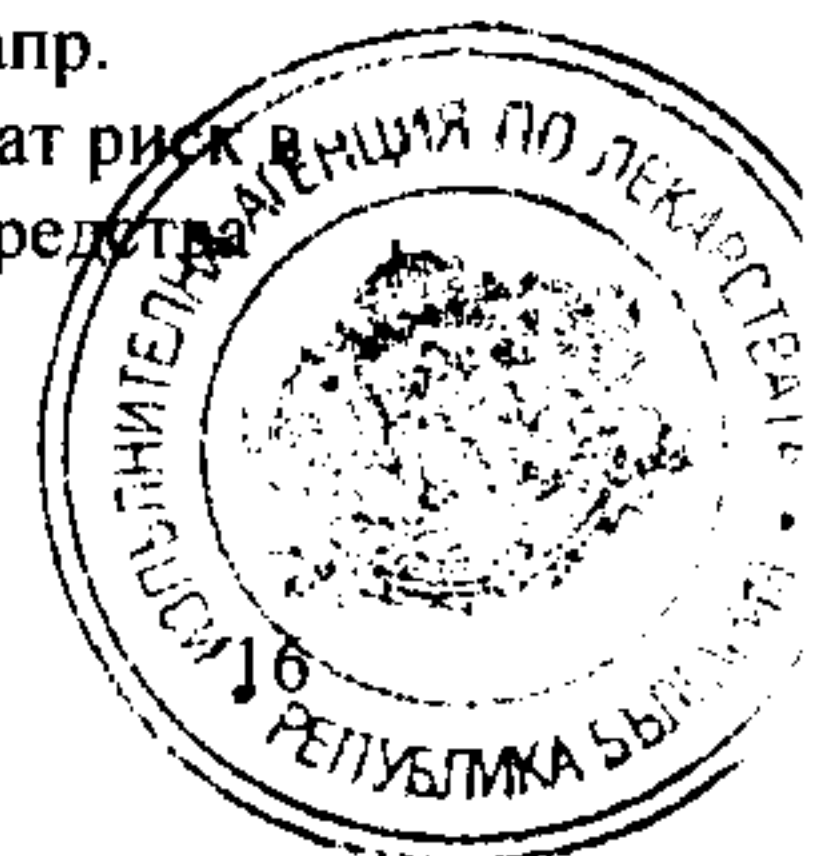
#### Хидрохлоротиазид

Няма данни относно ефекта на хидрохлоротиазид върху фертилитета при хора.

При проучвания при животни хидрохлоротиазид не оказва ефект върху фертилитета или зачеването (вж. точка 5.3).

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

Някои нежелани реакции (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане, като напр. замаяване) може да засегнат способността за съсредоточаване и реагиране, и да създадат риск в ситуации, в които тези способности са особено важни (напр. управление на превозни средства или машини).



Това може да се случи особено в началото на лечението или при замяна на друго лекарство с това. Не е препоръчително да се шофира или работи с машини поне няколко часа след първата доза или след увеличаване на дозата.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

###### Рамиприл

Профилът на безопасност на рамиприл включва упорита суха кашлица и реакции, дължащи се на хипотония. Сериозните нежелани реакции включват ангиоедем, хиперкалиемия, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

###### Амлодипин

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с амлодипин са сънливост, замаяване, главоболие, сърцебиене, зачервяване, болка в корема, гадене, подуване на глезените, оток и умора. Сериозните нежелани реакции включват левкопения, тромбоцитопения, инфаркт на миокарда, предсърдно мъждене, камерна тахикардия, васкулит, остър панкреатит, хепатит, ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит и синдром на Стивънс-Джонсън.

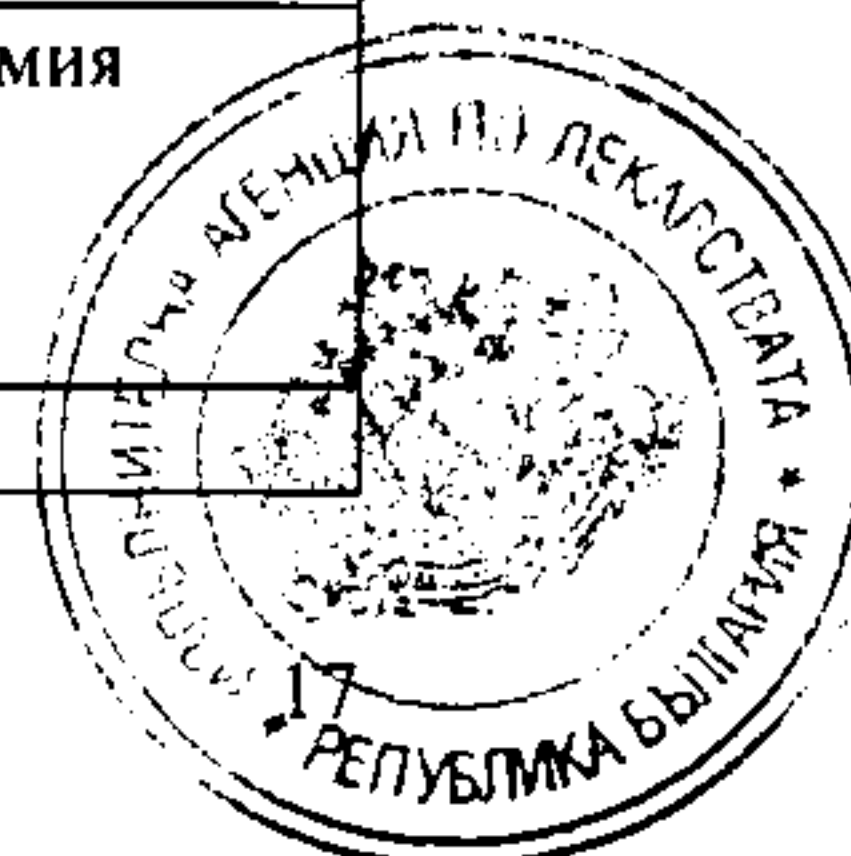
###### Хидрохлоротиазид

Активното вещество хидрохлоротиазид може да доведе до влошаване на метаболизма на глюкозата, липидите и пикочната киселина и да има обратни ефекти върху калия в плазмата. Сериозните нежелани реакции включват тромбоцитопения, левкопения, костно-мозъчна недостатъчност, аритмии, респираторен дистрес, панкреатит, тежки кожни реакции, остра бъбречна недостатъчност, немеланомен рак на кожата.

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на употребата на отделните активни съставки, са групирани в следните категории по честота:

много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Честота                                       | рамиприл   | амлодипин                   | хидрохлоротиазид   |
|---|--|-----------------------------|--|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |  |                             |  |
| нечести                                       | еозинофилия  |                             |  |
| редки   | понижен брой левкоцити (вкл. неутропения и агранулоцитоза), понижен брой еритроцити, понижен хемоглобин, понижен брой тромбоцити |                             | тромбоцитопения (понякога с пурпура)                                   |
| много редки                                   |  | левкопения, тромбоцитопения | костномозъчна супресия, агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения |
| с неизвестна честота                          | костномозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия   |                             | апластична анемия  |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |  |                             |  |





|   |   |  |  |
|---|---|--|--|
| много редки                                 |   | алергични реакции  | Реакции на свръхчувствителност, некротизираща васкулопатия                 |
| с неизвестна честота                        | анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антиядрени антители                      |  |  |
| <b>Нарушения на ендокринната система</b>    |   |  |  |
| с неизвестна честота                        | синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон                                    |  |  |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> |   |  |  |
| много често                                 |   |  | хипокалиемия, хиперлипидемия   |
| често                                       | повишен калий в кръвта  |  | хиперурикемия, хипомагниемия, хипонатриемия                                |
| нечесто                                     | анорексия, понижен апетит   |  |  |
| редки                                       |   |  | хиперкалциемия, хипергликемия, гликозурия, влошаване на метаболитен диабет |
| много редки                                 |   | хипергликемия  | хипохлоремична алкалоза  |
| с неизвестна честота                        | понижен натрий в кръвта   |  |  |
| <b>Психични нарушения</b>                   |   |  |  |
| нечесто                                     | потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушения на съня, вкл. сънливост | промени в настроението (вкл. тревожност), безсъние, депресия       |  |
| редки                                       | състояние на обърканост   | обърканост   | нарушения на съня, депресия  |
| с неизвестна честота                        | нарушение на вниманието   |  |  |
| <b>Нарушения на нервната система</b>        |   |  |  |
| често                                       | главоболие, замаяност   | главоболие, замаяност, сънливост (особено в началото на лечението) |  |
| нечесто                                     | световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия   | тремор, дисгеузия, синкоп, хипестезия, парестезия                  |  |
| редки                                       | тремор, нарушение на равновесието   |  | главоболие, замаяност, парестезия  |
| много редки                                 |   | повишен мускулен тонус (хипертонус),                               |  |



|                                       |   |   |   |
|---------------------------------------|---|---|---|
|                                       |   | периферна невропатия  |   |
| с неизвестна честота                  | мозъчна исхемия, вкл. исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп, нарушени психомоторни способности, усещане за парене, паросмия | екстрапирамидни нарушения   |   |
| <b>Нарушения на очите</b>             |   |   |   |
| чести                                 |   | нарушения на зрението (вкл. диплопия)                               |   |
| нечести                               | нарушения на зрението, вкл. замъглено зрение  |   |   |
| редки                                 | конюнктивит   |   | нарушения на зрението   |
| с неизвестна честота                  |   |   | остра миопия, остра глаукома със затворен ъгъл, хориоиден излив |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> |   |   |   |
| нечести                               |   | шум в ушите   |   |
| редки                                 | влошен слух, шум в ушите  |   |   |
| <b>Сърдечни нарушения</b>             |   |   |   |
| чести                                 |   | сърцебиене  |   |
| нечести                               | исхемия на миокарда, вкл. стенокардия или инфаркт на миокарда, тахикардия, аритмия, сърцебиене, периферен оток                      | аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) |   |
| редки                                 |   |   | аритмии   |
| много редки                           |   | инфаркт на миокарда   |   |
| <b>Съдови нарушения</b>               |   |   |   |
| чести                                 | хипотония, понижено ортостатично кръвно налягане, синкоп  | зачервяване   | ортостатична хипотония  |
| нечести                               | зачервяване   | хипотония   | васкулит, кожен васкулит  |
| редки                                 | съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит  |   |   |
| много редки                           |   | васкулит  |   |
| с неизвестна честота                  | феномен на Рейно  |   |   |



| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> |  |   |   |
|---|--|---|---|
| чести   | суха дразнеща кашлица, бронхит, синусит, задух   | задух   |   |
| нечести   | бронхоспазъм, вкл. влошаване на астма, запушен нос   | кашлица, ринит  |   |
| много редки   |  |   | респираторен дистрес (вкл. пневмонит и белодробен оток), остър респираторен дистрес синдром (ОРДС)(вижте точка 4.4) |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                      |  |   |   |
| чести   | стомашно-чревно възпаление, храносмилателни нарушения, дискомфорт в корема, диспепсия, диария, гадене, повръщане   | гадене, болка в корема, диспепсия, промени в нормалното изхождане (вкл. диария и запек) | гадене, повръщане, диария, спазъм, загуба на апетит   |
| нечести   | панкреатит (с инхибитори на АСЕ изключително рядко са съобщавани случаи с летален изход), повишени панкреатични ензими, ангиоедем на тънките черва, болка в горната част на корема, вкл. гастрит, запек, сухота в устата | повръщане, сухота в устата  |   |
| редки   | глосит   |   | дискомфорт в корема, запек  |
| много редки   |  | панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците   | панкреатит  |
| с неизвестна честота                                  | афтозен стоматит   |   |   |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                       |  |   |   |
| нечести   | повишени чернодробни ензими и/или конюгиран билирубин  |   |   |
| редки   | холестатична жълтеница, хепатоцелуларна увреда   |   | интрахепатална холестаза, жълтеница   |
| много редки   |  | жълтеница, хепатит, повишени чернодробни ензими*  |   |





|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| с неизвестна честота   | остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (летален изход е изключително рядък).  |   |  |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>  |   |   |  |
| чести  | обрив, в частност макуло-папулозен  |   | уртикария и други обриви   |
| нечести  | ангиоедем; изключително рядко обструкцията на дихателните пътища вследствие на ангиоедема може да е с летален изход; сърбеж, хиперхидроза   | алопеция, пурпура, промяна на цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантем, уртикария                       |  |
| редки  | ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза  |   | реакция на фоточувствителност  |
| много редки  | реакция на фоточувствителност   | ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, едем на Квинке, фоточувствителност | реакция от тип лупус еритематодес, реактивиране на лупус еритематодес и токсична епидермална некролиза |
| с неизвестна честота   | токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, влошаване на псориазис, псориазисен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция | токсична епидермална некролиза  | еритема мултиформе   |
| <b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> |   |   |  |
| с неизвестна честота   |   |   | немеланомен рак на кожата (базоцелуларен карцином и сквамозноклетъчен карцином)**                      |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>                 |   |   |  |
| чести  | мускулни спазми, миалгия  | подуване на глезените, мускулни крампи  |  |
| нечести  | артралгия   | артралгия, миалгия, болка в гърба   |  |
| С неизвестна честота   |   |   | мускулни крампи  |



| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>          |  |  |  |
|---|--|--|--|
| нечести   | нарушена бъбречна функция, вкл. остра бъбречна недостатъчност, повишена диуреза, влошаване на съществуваща протеинурия, повишение на уреята в кръвта, повишение на креатинина в кръвта | микционни нарушения, никтурия, повишена честота на уриниране | интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност |
| С неизвестна честота                                      |  |  | Нарушена бъбречна функция                            |
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> |  |  |  |
| чести   |  |  | импотентност   |
| нечести   | преходна неспособност за ерекция, понижено либидо  | импотентност, гинекомастия                                   |  |
| с неизвестна честота                                      | гинекомастия   |  |  |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>   |  |  |  |
| много чести   |  | оток   |  |
| чести   | гърдна болка, умора  | умора, астения   |  |
| нечести   | пирексия   | гърдна болка, болка, отпадналост                             |  |
| редки   | астения  |  |  |
| с неизвестна честота                                      |  |  | Астения, повишена температура                        |
| <b>Изследвания</b>  |  |  |  |
| нечести   |  | наддаване на тегло, намаление на теглото                     |  |

\*в повечето случаи с холестаза

\*\* немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е установена зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и немеланомен рак на кожата (вж. и 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 на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

**Рамиприл**



Симптомите, свързани с предозиране на инхибитори на АСЕ може да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изявена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

#### **Амлодипин**

При хора опитът от преднамерено предозиране е ограничен.

Наличните данни предполагат, че голямо предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможно до рефлехторна тахикардия. Съобщавано е за изявена и вероятно продължителна системна хипотония, включително и достигаща до шок с летален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

#### **Хидрохлоротиазид**

При предразположени пациенти (напр. с хиперплазия на простатата) предозирането на хидрохлоротиазид може да предизвика остро задържане на урина.

Предозирането на хидрохлоротиазид е свързано с изчерпване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и обезводняване вследствие на прекомерна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да предизвика мускулни спазми и/или да засили сърдечни аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или някои антиаритмични лекарства.

#### *Лечение*

В случай на предозиране с Рамира Трио, лечението е симптоматично и поддържащо. Овладеяването на предозирането зависи от времето на поглъщане и тежестта на симптомите. В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Може да се обмисли първоначална детоксикация, напр. чрез приложение на адсорбенти. При здрави доброволци е установено, че използването на активен въглен до 2 часа след прилагане на 10 mg амлодипин намалява скоростта на абсорбция на амлодипин. Клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква активно поддържане на сърдечно-съдовата дейност, включително често проследяване на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимание към обема на циркулиращата течност и отделянето на урина. В случай на хипотония трябва да се има предвид прилагане на  $\alpha$  1-адренергични агонисти (напр. норепинефрин, допамин) или ангиотензин II (ангиотензинамид) в добавка към обемното и солево заместване.

Вазоконстриктор може да е от полза за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, ако няма противопоказания за прилагането му. Интравенозно приложение на калциев глюконат може да е от полза за премахване на ефектите на блокадата на калциевите канали.

При опит за елиминиране на рамиприл, или рамиприлат, активния метаболит на рамиприл, има ограничен или няма никакъв опит по отношение ефикасността на форсирана диуреза или промяна на рН на урината. Рамиприлат не се отстранява добре от общото кръвообращение посредством диализа. Ако въпреки това се обмисля диализа или хемофилтрация, трябва да се вземат предвид рисковете от анафилактични реакции при употреба на апарати с високопропусклива мембрана.

Тъй като амлодипин се свързва в голяма степен с белтъци, не е вероятно диализата да бъде от полза. Отстраняването на тиазидните диуретици чрез диализа също е пренебрежимо малко. Лечението се състои във възстановяване на водно-електролитното равновесие, коригирането на хипонатриемията трябва да е постепенно.



Трябва да се предприеме активно поддържане на сърдечно-съдовата циркулация, включително чест контрол на сърдечната и дихателната дейност, повдигане на крайниците и внимание по отношение на циркулаторния обем и диурезата.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на АСЕ, други комбинации  
АТС код: C09BX03

#### **Механизъм на действие на рамиприл**

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството рамиприл, инхибира ензима дипептидилкарбоксипептидаза I (синоними: ангиотензинконвертиращ ензим; кининаза II). В плазмата и тъканите този ензим катализира превръщането на ангиотензин I в активното съдосвиващо вещество ангиотензин II и разграждането на активния вазодилататор брадикинин. Намаленото образуване на ангиотензин II и инхибирането на разграждането на брадикинина водят до разширяване на съдовете.

Тъй като ангиотензин II стимулира и освобождаването на алдостерон, рамиприлат причинява намаление на секрецията на алдостерон. Средният ефект на монотерапията с инхибитор на АСЕ е по-слаб при чернокожи (с афро-карибски произход) хипертоници (популация хипертоници с обичайно нисък ренин), отколкото при други пациенти.

#### *Фармакодинамични ефекти*

##### *Антихипертензивни свойства*

Приложението на рамиприл предизвиква изявено намаление на периферното артериално съпротивление. Като цяло няма големи промени в потока на плазма през бъбреците и скоростта на гломерулна филтрация. Приложението на рамиприл при пациенти с хипертония води до понижение на кръвното налягане в легнало и в изправено положение без компенсаторно повишение на честотата на сърдечната дейност.

При повечето пациенти антихипертензивният ефект на единична доза настъпва забележимо 1 до 2 часа след перорално прилагане. Максималният ефект на еднократно приложена доза обикновено се постига 3 до 6 часа след перорално приложение. Антихипертензивният ефект на еднократно приложена доза обикновено трае 24 часа.

Максималният антихипертензивен ефект на продължаващо лечение с рамиприл обикновено се постига след 3-4 седмици. Установено е, че антихипертензивният ефект при дългосрочно лечение, продължаващо 2 години, остава непроменен.

Рязкото спиране на рамиприл не предизвиква бързо и прекомерно повишение на кръвното налягане като феномен на рибануд.

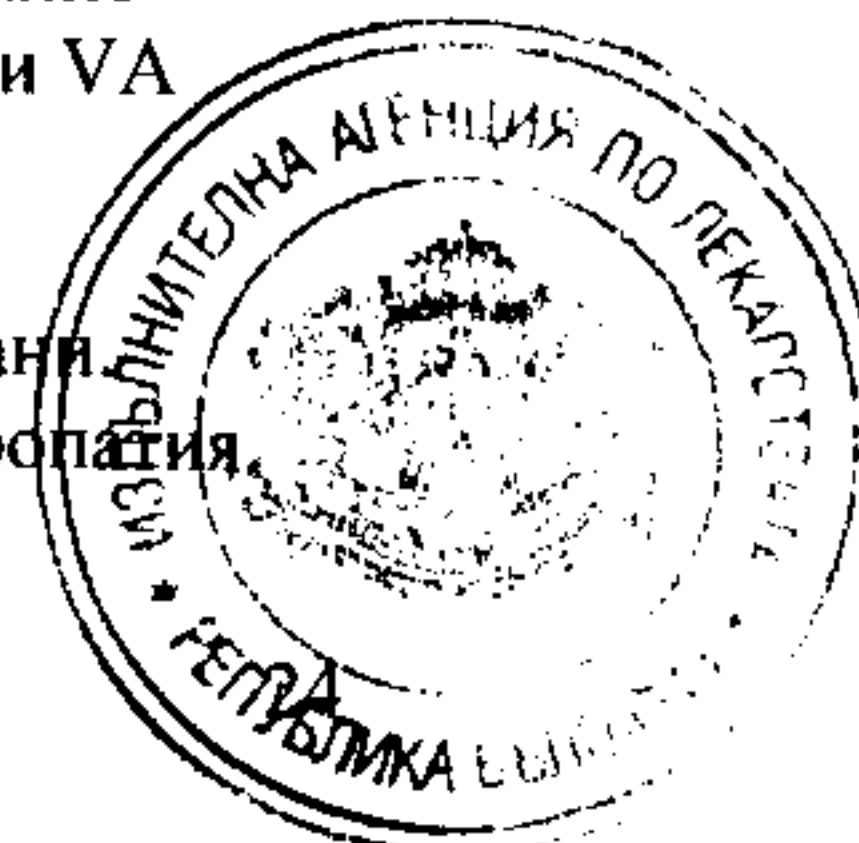
##### Сърдечна недостатъчност

Лекарството има благоприятен ефект върху сърдечната хемодинамика (намалено налягане на пълнене на лявата и дясната камера, намалено общо периферно съдово съпротивление, повишен сърдечен дебит и подобрен сърдечен индекс). Той също така намалява невроендокринната активация.

#### **Клинична ефикасност и безопасност на рамиприл**

Употребата на комбинацията на инхибитор на АСЕ и блокер на рецепторите за ангиотензин II е изпитана в две големи рандомизирани контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване на телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл с крайна точка) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

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





Тези проучвания са показали липса на значим благотворен ефект по отношение на бъбреците и/или сърдечно-съдовите крайни точки и смъртността и е установен повишен риск за хиперкалиемия, остро бъбречно увреждане и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са относими и към другите инхибитори на АСЕ и блокери на рецепторите за ангиотензин II.

Затова инхибитори на АСЕ и блокери на рецепторите за ангиотензин II не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване на алискирен при диабет тип 2 с крайни точки по отношение на сърдечно-съдова и бъбречна болест) е проучване, планирано да провери ползата от добавяне на алискирен към стандартното лечение с инхибитор на АСЕ или блокер на рецепторите за ангиотензин II при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност, сърдечно-съдова болест, или и двете. Проучването е прекратено рано поради увеличен риск от неблагоприятен резултат за пациентите. Както смъртните случаи, дължащи се на сърдечно-съдови причини, така и инсултите, са били с числено по-висока честота в групата с алискирен, отколкото в групата с плацебо, и сериозните нежелани събития, към които е бил насочен интересът (хиперкалиемия, хипотония и нарушение на бъбречната функция), са съобщавани по-често в групата с алискирен, отколкото в групата с плацебо.

### **Механизъм на действие на амлодипин**

Амлодипин е инхибитор на навлизането на калциеви йони от групата на дихидропиридините (блокер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембранното навлизане на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипина се дължи на прекия отпускащ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е определен напълно, но амлодипин понижава цялостната исхемична тежест посредством следните две действия:

- 1) Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява цялостното периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Доколкото сърдечната честота остава непроменена, това разтоварване на сърцето намалява разхода на енергия от миокарда и потребностите от кислород.
- 2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните участъци. Тази дилатация повишава снабдяването на миокарда с кислород при пациенти със спазъм на коронарна артерия (стенокардия на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертония дозирането веднъж дневно осигурява клинично значими понижения на кръвното налягане, както в легнало, така и в изправено положение, през целия 24-часов период. Поради бавното начало на действието при прилагане на амлодипин не се наблюдава остра хипотония.

При пациенти със стенокардия, приложението на амлодипин веднъж дневно удължава общото време на физическо натоварване, времето до проява на стенокардията и времето до понижение с 1 mm на ST-сегмента, и понижава честотата на стенокардните пристъпи и употребата на таблетки глицерилтринитрат.

Амлодипин не е свързан с неблагоприятни ефекти върху метаболизма или промени на липидите в плазмата и може да се използва при пациенти с астма, диабет и подагра.

### **Механизъм на действие на хидрохлоротиазид**

Хидрохлоротиазид е бензотиазиден диуретик. Тиазидните диуретици проявяват своето действие в дисталните тубули на бъбреците, където инхибират реабсорбцията на натрий и хлоридни йони в дисталните тубули, водейки до екскреция на около 15% от филтрирания от гломерулите натрий и на еквивалентно количество хлоридни йони (чрез блокиране на ко-транспортен NaCl). Повишената екскреция на тези йони през бъбреците се съпътства от повишена диуреза (вследствие на осмотично свързване на вода).

Повишеното освобождаване на Na<sup>+</sup> и вода в кортикалната събирателна тръба и/или увеличеният поток води до повишена секреция и екскреция на K<sup>+</sup> и H<sup>+</sup>. Инхибирането на



реабсорбцията на NaCl също води до индиректно стимулиране на реабсорбцията на Ca<sup>2+</sup>. Диуретичен и натриуретичен ефект се появяват в рамките на 1 до 2 часа след перорално приложение на хидрохлоротиазид. Тази активност е максимална след 4 до 6 часа и може да продължи 10 до 12 часа.

По време на дългосрочно лечение с хидрохлоротиазид екскрецията на калций през бъбреците се понижава. Този механизъм на действие може да доведе до хиперкалциемия.

Екскрецията на калий и магнезий е повишена, а на пикочна киселина – понижена. Високи дози хидрохлоротиазид може да повишат екскрецията на бикарбонатни йони поради инхибиране на карбоанхидратазата, водещо до алкални стойности на рН на урината. Ацидоза или алкалоза нямат значим ефект върху салуретичните и диуретичните ефекти на хидрохлоротиазид. В началото на терапията скоростта на гломерулна филтрация е понижена в минимална степен. Възможни механизми на антихипертензивното действие на хидрохлоротиазид са: промененият натриев баланс, намалението на извънклетъчната вода и обема на плазмата, промяна в съпротивлението на бъбречните съдове, както и намален отговор към норепинефрин и ангиотензин II. Обсъжда се и понижение на съпротивлението на периферните съдове, вероятно дължащо се на понижение на концентрацията на натрия в стените на кръвоносните съдове, водещо до понижена чувствителност на съдовите стени към норепинефрин.

Диурезата, предизвикана от тиазидни диуретици, първо води до намаляване на плазмения обем, сърдечния дебит и системното кръвно налягане. Системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да се активира. При продължително приложение хипотензивният ефект се поддържа, вероятно поради намаляването на периферното съдово съпротивление; сърдечният дебит се връща към стойностите, наблюдавани преди лечението, плазменият обем понякога остава намален и активността на плазмения ренин може да се увеличи.

#### *Фармакодинамични ефекти*

Диуретичният ефект на хидрохлоротиазид се проявява след 2 часа, максималният ефект – около четвъртия час, а действието продължава приблизително 6 - 12 часа.

Антихипертензивният ефект се получава след 3 - 4 дена и може да продължи до една седмица след прекратяване на терапията. При хронично приложение антихипертензивният ефект на хидрохлоротиазид при повечето пациенти е дозозависим при дози от 12,5 mg/ден до 50 - 75 mg/ден.

Понижаващият кръвното налягане ефект се съпътства от леко повишение на филтрационната фракция, съпротивлението на бъбречните съдове и рениновата активност в плазмата.

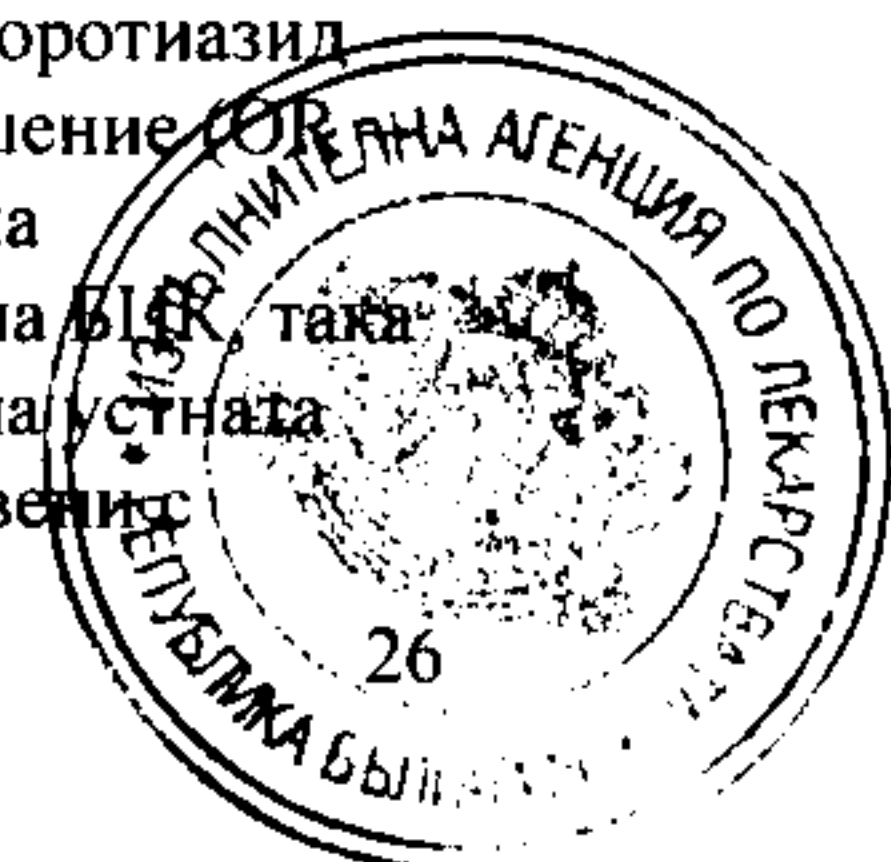
Над определена доза терапевтичният ефект на тиазидните диуретици остава неизменен, докато увеличението на нежеланите ефекти с увеличаване на дозата продължава: в случай на неефикасност повишаването на дозата над препоръчаната дозировка не е от полза и често се понася зле. (вж. точка 4.2).

При пациенти с бъбречен инсипиден диабет хидрохлоротиазид намалява количеството на урината и повишава осмолалитета на урината.

Хидрохлоротиазид не е ефикасен при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина < 30 ml/min и/или креатинин в серума над 1,8 mg/100 ml).

#### *Немеланомен рак на кожата*

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е установена зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и немеланомен рак на кожата. В едно проучване е включена популация, състояща се от 71533 случая на базоцелуларен карцином (БЦК) и 8629 случая на сквамозноклетъчен карцином (СКК), съпоставени съответно с 1 430 833 и 172 462 контроли от населението. Употребата на значително количество хидрохлоротиазид (кумулятивно количество  $\geq 50\,000$  mg) е свързана с коригирано вероятно отношение (odds ratio) 1,29 (95% CI: 1,23 - 1,35) за БЦК и 3,98 (95% CI: 3,68 – 4,31) за СКК. Ясна зависимост между кумулативната доза и ефекта е установена както по отношение на БЦК, така и по отношение на СКК. Друго проучване е показало възможна връзка между рак на устната (СКК) и експозиция на хидрохлоротиазид: 633 случая на рак на устната са съпоставени с



контролна извадка от населението, състояща се от 63 067 души, посредством стратегия на извадки от рисковата популация. Установена е зависимост между кумулативната доза и ефекта с коригирано OR 2,1 (95% CI: 1,7 - 2,6), което нараства до OR 3,9 (3,0 – 4,9) при висока доза (~25 000 mg) и OR 7,7 (5,7 – 10,5) при най-високата кумулативна доза (~100 000 mg) (вж. и точка 4.4).

#### *Педиатрична популация (от 6-годишна възраст)*

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на хипертония на основание, че конкретният лекарствен продукт не представлява значима терапевтична полза при съществуващите лечения сред пациентите в детска възраст (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Рамиприл**

#### *Абсорбция*

След перорално прилагане рамиприл се абсорбира бързо от стомашно-чревния тракт: върховата плазмена концентрация на рамиприл се достига до 1 час. Съдейки по количеството, което се открива в урината, абсорбцията е поне 56 % и не се влияе значимо от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално прилагане на 2,5 mg или 5 mg рамиприл е 45 %.

Върховата плазмена концентрация на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл, се достига 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарни плазмени концентрации на рамиприлат при прием веднъж дневно на обичайните дози рамиприл се постигат около четвъртия ден след започване на лечението.

#### *Разпределение*

Свързването на рамиприл със серумните белтъци е около 73 %, а на рамиприлат - около 56 %.

#### *Биотрансформация*

Рамиприл почти изцяло се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазиновия естер, дикетопиперазиновата киселина и глюкуронидите на рамиприл и рамиприлат.

#### *Елиминиране*

Екскрецията на метаболитите се извършва предимно чрез бъбреците.

Концентрацията на рамиприлат в плазмата намалява в няколко фази. Поради силното си свързване към ACE, което може да достигне насищане, и бавната дисоциация на комплекса с ензима, рамиприлат има продължителна фаза на терминално елиминиране с много ниски концентрации в плазмата.

След многократно прилагане на рамиприл веднъж дневно полученият полуживот по отношение концентрацията на рамиприлат е 13 - 17 часа при дози 5 - 10 mg и по-дълъг при по-ниските дози по 1,25 – 2,5 mg. Тази разлика се дължи на подлежащия на насищане капацитет на ензима за свързване с рамиприлат.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)*

Екскрецията на рамиприлат през бъбреците е понижена при пациенти с нарушена бъбречна функция и реналният клирънс на рамиприлат е пропорционален на клирънса на креатинина. Това води до повишени концентрации на рамиприлат, които спадат по-бавно, отколкото при хора с нормална бъбречна функция.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)*

При пациенти с увредена чернодробна функция превръщането на рамиприл до рамиприлат е забавено поради по-ниската активност на чернодробните естерази и при тези пациенти





концентрацията на рамиприл в плазмата е повишена. Върховите концентрации на рамиприлат при тези пациенти обаче не са различни от тези при хора с нормална чернодробна функция.

#### *Кърмене*

След еднократно прилагане на една перорална доза рамиприл 10 mg концентрацията му в кърмата е под границата на откриване. Не е известно какъв е ефектът при многократно прилагане.

#### **Амлодипин**

##### *Абсорбция, разпределение, свързване с белтъци в плазмата*

При перорално приложение в терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре, като върховите концентрации в кръвта се достигат между 6 и 12 часа след приема на дозата. Оценката на абсолютната бионаличност е между 64 % и 80 %. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. При проучвания *in vitro* е установено, че 97,5 % от амлодипина в кръвообращението е свързан с плазмените белтъци.

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

##### *Биотрансформация/елиминиране*

Времето на терминално полуелиминиране от плазмата е около 35 - 50 часа и съответства на прием веднъж дневно. Амлодипин в голяма степен се преработва в черния дроб до неактивни метаболити, като 10 % от изходното съединение и 60 % от метаболитите се изхвърлят чрез урината.

##### *Употреба при чернодробно увреждане*

Налични са много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. При пациентите с чернодробна недостатъчност клирънсът на амлодипина е понижен, вследствие на което полуживотът му е по-дълъг и площта под кривата (AUC) е увеличена с приблизително 40 - 60 %.

##### *Употреба в старческа възраст*

Времето за достигане на върховите концентрации на амлодипин в плазмата при хора в напреднала възраст и по-млади е сходно. При пациенти в напреднала възраст има тенденция за понижен амлодипинов клирънс със съответно повишени AUC и време на полуелиминиране. Повишенията на AUC и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са като очакваните за проучваната възрастова група пациенти.

#### **Хидрохлоротиазид**

##### *Абсорбция*

След перорално прилагане на доза хидрохлоротиазид абсорбцията е бърза ( $T_{max}$  около 2 часа). При дози в терапевтичния обхват повишението на AUC е линейно и пропорционално на дозата. Ефектът на храната върху абсорбцията на хидрохлоротиазид влияе слабо върху клиничния резултат. След перорално прилагане абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид е 70%. При застойна сърдечна недостатъчност абсорбцията на хидрохлоротиазид е намалена. Метаболизмът на хидрохлоротиазид не се променя при продължителното приложение. След 3-месечно лечение с дневна доза 50 mg хидрохлоротиазид абсорбцията, елиминирането и екскрецията са сходни с тези при краткосрочно лечение.

##### *Разпределение*

Хидрохлоротиазид се натрупва в еритроцитите, като максималната концентрация се достига 4 часа след перорално прилагане. След 10 часа концентрацията в еритроцитите е приблизително 3 пъти по-висока, отколкото в плазмата. Съобщава се за свързване с белтъците в плазмата около 40 %- 70 %, а привидният обем на разпределение се оценява на 4 - 8 l/kg.

Полуживотът варира в широки граници: при различните индивиди той е между 6 и 25 часа





### *Метаболизъм*

Хидрохлоротиазид подлежи на чернодробен метаболизъм в пренебрежимо малка степен и не е установено да индуцира или инхибира който и да е от изоензимите CYP450.

### *Екскреция*

Хидрохлоротиазид се елиминира от плазмата главно непроменен, с полуживот около 6 до 15 часа във фазата на терминално елиминиране. За 72 часа 60 % до 80 % от еднократно приложена единична доза се отделят в урината, 95 % в непроменен вид и 4 % като хидролизата 2-амино-4-хлоро-*m*-бензендисулфонамид. До 24 % от перорално приложената доза се открива в изпражненията и незначително количество се екскретира в жлъчката. При бъбречна и сърдечна недостатъчност бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид е понижен и полуживотът е удължен. Така е и при пациенти в напреднала възраст, с допълнително повишение на максималната концентрация в плазмата.

### *Чернодробна недостатъчност*

Не са установени съществени промени във фармакокинетиката на хидрохлоротиазид при чернодробна цироза.

При чернодробна кома или пре-кома хидрохлоротиазид не трябва да се използва. Той трябва да се използва само с повишено внимание при пациенти с прогресираща болест на черния дроб (вж. точка 4.4)

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### **Рамиприл**

#### *Репродуктивна токсичност*

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове, зайци и маймуни не показват тератогенни свойства.

#### *Нарушения на фертилитета*

Фертилитетът не се нарушава нито при мъжки, нито при женски животни.

Прилагането на рамиприл при женски плъхове по време на феталния период и кърменето предизвиква необратимо увреждане на бъбреците (дилатация на бъбречното легенче) на потомството при дневни дози 50 mg/kg телесно тегло и по-високи.

Необратимо увреждане на бъбреците се наблюдава и при много млади плъхове при еднократно прилагане на доза рамиприл.

### **Амлодипин**

#### *Репродуктивна токсичност*

Проучвания върху размножаването при плъхове и мишки са показали удължаване на бременността, удължаване на раждането и понижена преживяемост на малките при дозировки приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчана за хора, изчислена като mg/kg.

#### *Нарушения на фертилитета*

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дена и женски 14 дена преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти\* по-високи от максималната препоръчана доза за хора 10 mg, изчислено като mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване при плъхове, в което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дена в доза, близка до дозата за хора, изчислена като mg/kg, са установени понижени количества на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона в плазмата, както и понижения на броя на сперматозоидите в спермата и на броя на зрелите сперматиди и сертолиевите клетки.

\*изчислено за пациент с тегло 50 kg

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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



**Пълнеж на капсулата:**

Целулоза, микрокристална  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Царевично нишесте, прежелатинизирано  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Натриев стеарилфумарат

**Капсулна обвивка**

Червен железен оксид (E172)  
Черен железен оксид (E172)  
Титанов диоксид (E171)  
Желатин

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

3 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30 °С.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10, 28, 30, 60 или 100 твърди капсули в блистерни опаковки от полиамид-алуминий-PVC (ламинат) и алуминиево фолио, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20190235

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

Дата на първо разрешаване: 22.10.2019

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2023

