

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ampril HL 2.5 mg/12.5 mg tablets
Ampril HD 5 mg/25 mg tablets

Амприл HL 2,5 mg/12,5 mg таблетки
Амприл HD 5 mg/25 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060213/12
Разрешение №	10559-603.08.2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амприл HL 2,5 mg/12,5 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 2,5 mg рамиприл (*ramipril*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Амприл HD 5 mg/25 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества:
Амприл HL 2,5 mg/12,5 mg таблетки
Една таблетка съдържа 61,28 mg лактоза.

Амприл HD 5 mg/25 mg таблетки
Една таблетка съдържа 122.56 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Амприл HL 2,5 mg/ 12,5 mg таблетки: бели до почти бели, с форма на капсула, без покритие, плоски таблетки с делителна черта от едната страна, с надпис "12.5". Делителната линия е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.
Амприл HD 5 mg/25 mg таблетки: бели до почти бели, с форма на капсула, без покритие, плоски таблетки с делителна черта от едната страна и на страничните стени, с надпис "25".
Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония
Комбинацията с фиксирани дози е показана при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно добре контролирано при самостоятелното прилагане на рамиприл или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Перорално приложение

Препоръчва се Амприл да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време всеки ден, обикновено сутрин.

Тъй като приема на храна не променя бионаличността му, Амприл може да бъде приеман преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2).

Амприл трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

Възрастни

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според профила на пациента (вж. точка 4.4) и контрола на кръвното налягане. Прилагането на фиксираната комбинация от рамиприл и хидрохлоротиазид обикновено се препоръчва след титриране на дозата с всеки един от отделните компоненти.

Лечението с Амприл трябва да започне с най-ниската възможна доза. Ако е необходимо, дозата може да бъде прогресивно увеличавана до достигане на желаното кръвно налягане; максимално допустимите дози са 10 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

Специални популации

Пациенти, лекувани с диуретици

При пациенти, едновременно лекувани с диуретици, се препоръчва повишено внимание, тъй като може да възникне хипотония след започване на лечението. Трябва да се има предвид намаляване на дозата на диуретика или спирането му, преди започване на лечение с Амприл.

Пациенти с бъбречно увреждане

Амприл е противопоказан при тежко бъбречно увреждане, поради хидрохлоротиазидната компонента (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3)

Пациенти с нарушение на бъбречната функция могат да изискват намалени дози Амприл.

Пациенти с нива на креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min могат да бъдат лекувани само с най-ниските дози на фиксираната комбинация рамиприл и хидрохлоротиазид, след самостоятелно прилагане на рамиприл. Максималните допустими дози са 5 mg рамиприл и 25 mg хидрохлоротиазид дневно.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, лечението с Амприл трябва да бъде започнато само под стриктно медицинско наблюдение като максималните дневни дози са 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Амприл е противопоказан при тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Началните дози трябва да бъдат по-ниски и последващото титриране на дозата трябва да бъде по-бавно, поради по-голямата вероятност от нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти.

Педиатрична популация

Амприл не се препоръчва за употреба при деца и юноши до 18 години, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг ACE инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим), хидрохлоротиазид, друг тиазиден диуретик, сулфонамиди или някое от помощните вещества на Амприл (вж. точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs))
- Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречна артерия на единствен функциониращ бъбрек
- Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежко увреждане на бъбречната функция с креатининов клирънс под 30 ml/min при недиализирани пациенти
- Клинично значими електролитни нарушения, които могат да се влошат след лечение с Амприл (вж. точка 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност: Лечение с ACE инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIRAs) не трябва да се започва по време бременност. При пациентките, планиращи бременност, лечението с ACE инхибитори /AIIRAs трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори/ AIIRAs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Пациенти с особен риск от хипотония

Пациенти със повишена активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

Пациенти със повишена активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон са изложени на риск от силно изразено понижаване на кръвното налягане и влошаване на бъбречната функция, поради ACE инхибиране, особено когато ACE инхибитора или съпътстващия диуретик се приемат за пръв път или при начално повишаване на дозата. Значима активност на системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да се очаква и е необходимо медицинско наблюдение, включващо проследяване на кръвното налягане, например при:

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично влошен лявокамерен изходящ или входящ кръвоток (напр. стеноза на аортата или митралната клапа)
- пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия с втори функциониращ бъбрек
- пациенти, при които има или може да настъпи намален обем на телесните течности или соли (включително пациенти, приемащи диуретици)
- пациенти с чернодробна цироза и/или асцит
- пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия със средства, които предизвикват хипотония

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

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Хирургични интервенции

Препоръчва се, когато е възможно, лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим като рамиприл, да бъде прекъснато един ден преди хирургична процедура.

Пациенти, изложени на риск от сърдечна или мозъчна исхемия в случай на остра хипотония
Началото на терапията изисква строг медицински контрол.

- Първичен хипералдостеронизъм

Комбинацията рамиприл + хидрохлоротиазид не е избор за лечение при първичен хипералдостеронизъм. Ако рамиприл + хидрохлоротиазид се използва при пациенти с първичен хипералдостеронизъм се изисква внимателно проследяване на плазмените нива на калия.

- Пациенти в старческа възраст

Вижте точка 4.2.

- Пациенти с чернодробно заболяване

Електролитни нарушения, поради диуретична терапия, включително хидрохлоротиазид могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване.

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на терапията и дозата трябва да бъде коригирана особено през първите седмици от лечението. Особено внимателно проследяване се изисква при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.

Бъбречно увреждания

При пациенти с бъбречно заболяване, тиазидите могат да предизвикат уремия. Кумулативни ефекти на активните вещества могат да се проявят при пациенти с нарушена бъбречна функция. Ако настъпи прогресия на бъбречното увреждане, установено чрез повишен небелтъчен азот, е необходима внимателна преоценка на лечението с оглед на преустановяване на диуретичната терапия (вж. точка 4.3).

Електролитен дисбаланс

Необходимо е да се извършва периодично изследване на серумните електролити през подходящи интервали, както при всеки пациент, приемащ диуретична терапия. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да причинят дисбаланс на телесните течности или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Въпреки че хипокалиемия може да се развие при употребата на тиазидни диуретици, съпътстващата терапия с рамиприл може да намали диуретик-индуцираната хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти, приемащи неподходящи електролити и при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5). Първото определяне на плазмените нива на калия трябва да се извърши през първата седмица след започване на лечението. Препоръчва се коригиране, ако се установи ниско ниво на калия. Може да настъпи дилутационна хипонатриемия. В началото понижението ниво на натрия може да бъде асимптомно и поради това е важно редовното му изследване. Изследването трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и пациенти с цироза. Тиазидите водят до повишена екскреция на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Хиперкалиемия

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с Амприл, се наблюдава хиперкалиемия. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или такива приемащи калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества повишаващи плазмените нива на калия или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Ако едновременната употреба на посочените средства се счита за подходяща, препоръчва се редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Чернодробна енцефалопатия

Електролитни нарушения поради диуретична терапия, включително хидрохлоротиазид могат да причинят чернодробна енцефалопатия при пациенти с чернодробно заболяване. В случай на чернодробна енцефалопатия лечението трябва да се прекрати незабавно.

Хиперкалиемия

Хидрохлоротиазид стимулира бъбречната реабсорбция на калция и може да причини хиперкалиемия. Това може да повлияе на резултатите при изследване на паратиреоидната функция.

Ангиоедем

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

В случай на ангиоедем, приемът на Амприл трябва да се прекрати.

Трябва незабавно да се назначи спешно лечение. 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 АСЕ инхибитори, включително Амприл (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (със или без гадене и повръщане).

Анафилактични реакции по време на десенсибилизиране

Вероятността от поява и тежестта на анафилактични и анафилактоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при АСЕ инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на Амприл преди десенсибилизацията.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, съобщавана е също и костно-мозъчна супресия. Препоръчва се проследяване на броя на белите кръвни клетки, за да се установи евентуална левкопения. По-често проследяване се препоръчва в началото на лечението и при пациенти с нарушена бъбречна функция, при такива със съпътстваща колагеноза (напр. лупус еритематодес или склеродермия) и при лекувани с други лекарствени продукти, които могат да причинят промени в кръвната картина (вж. точка 4.5 и 4.8).

Етнически различия

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.

Както и другите АСЕ инхибитори, рамиприл може да бъде по-малко ефективен при понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при останалите, поради по-честото наличие на хипертония с ниски ренинови нива при чернокожата популация.

Спортисти

Хидрохлоротиазид може да даде положителен аналитичен резултат при антидопинг тестовите.

Метаболитни и ендокринни ефекти

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Тиазидната терапия може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или пероралните антидиабетни средства. Латентен захарен диабет може да се прояви по време на тиазидната терапия. Повишени стойности на холестерола и триглицеридите се свързват с тиазидна диуретична терапия. Може да настъпи хиперурикемия или да се ускори възникването на подагра при някои пациенти, приемащи тиазидна терапия.

Кашлица

При употребата на ACE инхибитори е съобщавана кашлица. Характерно е, че тя е непродуктивна, продължителна и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от ACE инхибитор кашлица, трябва да се разглежда като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Други

Реакции на свръхчувствителност могат да се проявят при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Съобщава се за възможност от обостряне или активиране на системен еритематозен лупус.

Амприл съдържа лактоза. Пациентите с вродени проблеми на галактозна непоносимост, с Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

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 декстранов сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактоидна реакция (вж. точка 4.3). Ако се изисква подобно лечение, необходимо е да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Предпазни мерки при употреба

Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калия (включително ангиотензин II антагонисти, триметоприм, такролимус, циклоспорин): възможно е да се прояви хиперкалиемия, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калий.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици, прекомерен прием на алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, тетразозин): може да се очаква увеличаване на риска от хипотония (вж. точка 4.2 за диуретици)

Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (епинефрин), които могат да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл: препоръчва се стриктно проследяване на кръвното налягане.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които могат да променят броя на кръвните клетки: повишена вероятност от поява на хематологични реакции (вж. точка 4.4).

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Литиеви соли: екскрецията на лития може да бъде понижена от АСЕ инхибиторите и поради това токсичността на лития може да се увеличи. Нивата на лития трябва да се проследяват. Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да усилва вече повишения от АСЕ инхибитора риск от литиева токсичност. Поради това комбинацията от рамиприл и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва.

Антидиабетни средства, включително инсулин: могат да възникнат хипогликемични реакции. Хидрохлоротиазидът може да отслаби ефекта на антидиабетните лекарства. Поради това се препоръчва особено стриктно проследяване на нивата на кръвната захар през началния период на едновременното прилагане.

Нестероидни противовъзпалителни средства и ацетилсалицилова киселина: може да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на Амприл. Освен това, съпътстващото лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи хиперкалиемията.

Перорални антикоагуланти: антикоагулантният ефект може да бъде намален поради едновременната употреба на хидрохлоротиазид.

Кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин В, карбеноксолон, големи количества сладък корен, лаксативи (в случай на продължителна употреба), и други средства, които увеличават уринната екскреция на калий или намаляват плазмения калий: повишен риск от хипокалиемия.

Дигиталисови препарати, активни вещества, за които е известно, че удължат QT интервала и антиаритмичи: тяхната проаритмична токсичност може да се повиши или антиаритмичният им ефект да намалее при наличие на електролитни нарушения (напр. хипокалиемия, хипомагниемия).

Метилдопа: възможна е хемолиза.

Холестирамин или други перорално прилагани йонообменни вещества: намалена абсорбция на хидрохлоротиазид. Сулфонамидните диуретици трябва да бъдат вземани поне един час преди или четири до шест часа след тези лекарства.

Кураре-подобни миорелаксанти: възможен е усилен и удължен миорелаксиращ ефект.

Калциеви соли и повишаващи плазмения калций лекарствени продукти: в случай на едновременно прилагане с хидрохлоротиазид може да се очаква повишена серумна концентрация на калция, поради което се изисква стриктно проследяване на серумния калций.

Карбамазепин: риск от хипонатриемия поради адитивния ефект с хидрохлоротиазид.

Йод-съдържащо контрастно вещество: в случай на дехидратация, предизвикана от диуретици, включително хидрохлоротиазид, има повишен риск от остро бъбречно увреждане, особено при употреба на значими дози йод-съдържащо контрастно вещество.

Пеницилин: хидрохлоротиазид се екскретира в дисталните тубули и намалява екскрецията на пеницилина.

Хинин: хидрохлоротиазид намалява екскрецията на хинин.

4.6 Бременност и кърмене

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Амприл не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключен. При пациентките, планиращи бременност, терапията с АСЕ инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия. Известно е, че терапията с АСЕ инхибитор /ангиотензин II рецепторен антагонист (АИРА) по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност“). В случай на експозиция на АСЕ инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Има ограничен опит с хидрохлортиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Експерименталните проучвания при животни са недостатъчни. Хидрохлортиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлортиазид употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и може да причини на плода и новороденото ефекти като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения. Хидрохлортиазид не трябва да се използва при отоци при бременни, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентата хипоперфузия, без да има благотворен ефект върху хода на заболяването. Хидрохлортиазид не трябва да се използва за есенциална хипертония при бременни жени, освен в редките случаи, когато не може да се прилага друго лечение.

Рамиприл и хидрохлортиазид се отделя в майчиното мляко в такава степен, че е възможно да се проявят ефекти върху кърмачето, ако рамиприл и хидрохлортиазид се прилагат в терапевтични дози при кърмещи жени. Няма достатъчно информация по отношение на използването на рамиприл по време на кърмене затова е за предпочитане алтернативно лечение с по-добър профил на безопасност, установен по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Хидрохлортиазид се екскретира в кърма. Тиазидите, приемани от майки кърмачки се свързват с намаляване или дори подтискане на лактацията. Може да се прояви свръхчувствителност към активните вещества - деривати на сулфонамидите, хипокалиемия и иктер. Поради възможността за сериозни реакции при кърмачетата и от двете активни вещества, трябва да бъде взето решение дали да бъде прекратено кърменето или да бъде прекратена терапията, като се вземе предвид значението на лечението за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Таблетките рамиприл/ хидрохлортиазид леко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Някои нежелани ефекти (напр. симптоми на намаляване на кръвното налягане, като например замаяване) могат да нарушат способността на пациентите да се концентрират и реагират, и следователно, представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (например управляване на превозни средства или машини).

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Това може да се случи най-вече в началото на лечението или при преминаване от други лекарства.

След първата доза или последващо увеличаване на дозата не е препоръчително да се шофира или работи с машини за няколко часа.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на рамиприл + хидрохлоротиазид включва нежелани лекарствени реакции, проявяващи се във връзка с хипотония и/или с намаляване на телесните течности, поради повишена диуреза. Активното вещество рамиприл може да причини упорита суха кашлица, докато активното вещество хидрохлоротиазид може да доведе до влошаване метаболизма на глюкозата, липидите и пикочната киселина. Двете активни вещества имат противоположни ефекти върху плазмения калий. Сериозните нежелани лекарствени реакции включват ангиоедем или анафилактична реакция, бъбречно или чернодробно увреждане, панкреатит, тежки кожни реакции и неутропения/агранулоцитоза.

Честотата на нежеланите реакции се определя, чрез използване на следната конвенция:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/10\ 000$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота
Cardiac disorders		Миокардна исхемия включително ангина пекторис, тахикардия, аритмия палпитации, периферен едем		Миокарден инфаркт
Нарушения на кръвта и лимфната система		Понижен брой на белите кръвни клетки, понижен брой на червените кръвни клетки, намален хемоглобин, хемолитична анемия, намален брой тромбоцити		Костно-мозъчна супресия, неутропения, включително агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия. Хемоконцентрация, свързана с намаляване на телесните течности
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяване	Световъртеж, парестезия, тремор, нарушено		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

		равновесие, бусещане за парене, дисгеузия, агеузия.		и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, паросмия.
Нарушения на очите		Зрителни смущения, включително замъглено виждане, конюнктивит		Ксантопсия, намалена лакримация поради хидрохлоротиазид а
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус		Увреждане на слуха.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит.	Синузит, диспнея, запушен нос.		Бронхоспазм, включително обострена астма, Алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен оток поради хидрохлоротиазид а
Стомашно-чревни нарушения		Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, гастрит, гадене, запек Гингивит свързан с хидрохлоротиазид а	Повръщане, Афтозен стоматит, глосит, диария, болка в горната част на корема, сухота в устата.	Панкреатит (случаи с фатален изход са съобщавани изключително рядко при лечение с ACE инхибитори), повишаване на панкреасните ензими, ангиоедем на тънкото черво Сиалоаденит свързан с хидрохлоротиазид.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта		Влошаване на съществуваща протеинурия, Интерстициален нефрит свързан с хидрохлоротиазид а.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Ангиоедем; изключително рядко обструкция на		Токсична епидермална некролиза, синдром на

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

		въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може да има фатален изход; псориаатичен дерматит, хиперхидроза, обрив в частност макуло-папулозен, алопеция		Stevens-Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, ексфолиативен дерматит, реакция на фоточувствителност онихолиза, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, уртикария Системен еритематозен лупус поради хидрохлортиазид а
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		Артралгия, мускулни спазми Мускулна слабост, скелетно-мускулна скованост, тетания поради хидрохлортиазид а
Нарушения на метаболизма и храненето	Недобре контролиран захарен диабет, намален глюкозен толеранс, повишено ниво на кръвната захар, повишено ниво на пикочната киселина в кръвта, обострена подагра, повишени кръвни нива на холестерола и/или триглицеридите поради хидрохлортиазид а	Анорексия, понижен апетит Намален калий в кръвта, жажда поради хидрохлортиазид а	Повишено ниво на калий в кръвта поради рамиприл	Понижено ниво на натрия в кръвта Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, дехидратация поради хидрохлортиазид а
Съдови нарушения		Хипотония, ортостатизъм,		Тромбоза свързана със силно намален

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

		синкоп, зачервяване.		обем на телесните течности, стесняване на съдовете, хипоперфузия, феномен на Raynaud, васкулит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, астения.	Гръдна болка, пирексия		
Нарушения на имунната система				Анафилактични или анафилктоидни реакции, свързани както с рамиприл, така и с хидрохлоротиазид, повишени антинуклеарни антитела
Хепато-билиарни нарушения		Холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход), повишени нива на чернодробните ензими и/ или конюгирания билирубин Калкулоза холецистит поради хидрохлоротиазид а		Остра чернодробна недостатъчност, жълтеница, холестатично хепатоцелуларно увреждане
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Преходна еректилна импотенция		Понижено либидо, гинекомастия
Психични нарушения		Понижено настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушение на съня, включително сънливост		Състояние на обърканост, безпокойство, нарушено внимание

4.9 Предозиране

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (със подчертана хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, сърдечна аритмия, нарушение на съзнанието, включително кома, церебрални конвулсии, парези и паралитичен илеус.

При предразположени пациенти (напр. простатна хиперплазия) предозирането на хидрохлоротиазид може да предизвика остра ретенция на урина.

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлагащите мерки, включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, прилагане на адсорбенти) и мерки за възстановяване на хемодинамичната стабилност, включително прилагане на алфа 1-адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, се отстранява незадоволително чрез хемодиализа от общото кръвообръщение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: рамиприл и диуретици, АТС код : C09BA05

Механизъм на действие

Рамиприл

Рамиприлат, активният метаболит на предлекарството 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 вазодилатор брадикинин. Пониженото образуване на ангиотензин II и инхибиране на разграждането на брадикинин, водят до вазодилатация.

Тъй като ангиотензин II стимулира освобождаването на алдостерон, рамиприлат води до намаляване на алдостероновата секреция. Средностатистически повлияването от монотерапия с АСЕ инхибитор е по-слабо при чернокожи (афро-карибска раса) хипертонични пациенти (обикновено популация с хипертония с нисък ренин) отколкото при нечернокожи пациенти.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Те инхибират реабсорбцията на натрий и хлориди в дисталните тубули. Повишената бъбречна екскреция на тези йони се съпътства от повишено отделяне на урина (поради осмотичното свързване на вода). Калиевата и магнезиева екскреция се повишават, намалява се екскрецията на пикочна киселина. Възможен механизъм на антихипертензивно действие на хидрохлоротиазида може да бъде: променен натриев баланс, намаляване количеството на екстрацелуларната течност и плазменият обем, промяна в бъбречната съдова резистентност, както и понижен отговор към норепинефрин и ангиотензин II.

Фармакодинамични ефекти

Рамиприл

Прилагането на рамиприл води до значително понижаване на периферната артериална резистентност. В повечето случаи 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 изправено и легнало положение, без компенсаторно повишаване на сърдечната честота.

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 1 до 2 часа след перорално приложение. Пиковият ефект на еднократната доза, обикновено се 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 бърз и прекомерен ребаунд ефект на повишаване на кръвното налягане.

Хидрохлоротиазид

С хидрохлоротиазид началото на диурезата настъпва до 2 часа и пиковият ефект настъпва до 4 часа, като действието продължава приблизително 6 до 12 часа.

Началото на антихипертензивния ефект настъпва след 3 до 4 дни и може да продължи до една седмица след прекратяване на терапията.

Ефектът на понижаване на кръвното налягане се придружава от леко повишаване на фракцията на филтриране, бъбречната съдова резистентност и активността на плазмения ренин.

Едновременно прилагане на рамиприл-хидрохлоротиазид

При клинични изпитвания, комбинацията води до по-голямо намаляване на кръвното налягане, отколкото при самостоятелното прилагане на продуктите. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, едновременното прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид води до обратима загубата на калий, свързана с този клас диуретици. Комбинацията от ACE –инхибитор с тиазиден диуретик дава синергичен ефект и намаляване на риска от хипокалиемия, провокирана при самостоятелна употреба на диуретика.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

Рамиприл

Абсорбция

След перорално приложение рамиприл се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт: пикова плазмена концентрация на рамиприл се достига в рамките на един час. Въз основа на възстановяването в уринната, степента на абсорбция е поне 56% и не се повлиява значимо от присъствието на храна в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на активния метаболит рамиприлат след перорално приложение на 2,5 mg и 5 mg рамиприл е 45 %. Пикова плазмена концентрация на рамиприлат, единствения активен метаболит на рамиприл се достига 2-4 часа след приема на рамиприл. Стационарните плазмени концентрации на рамиприлат след прилагане веднъж дневно на обичайни дози рамиприл се достигат след около четири дни лечение.

Разпределение

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

Метаболизъм

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

Елиминиране

Екскрецията на метаболитите е предимно бъбречна. Плазмената концентрация на рамиприлат намалява по полифазов начин. Поради неговото силно, насищащо свързване с ACE и бавното

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

разделяне от ензима, рамиприлат показва удължена терминална елиминационна фаза при много ниски плазмени концентрации.

След многократно прилагане на дози рамиприл, веднъж дневно, ефективният полуживот на рамиприлат е 13-17 часа за дози от 5-10 mg и по-дълъг за по-ниските дози 1,25-2,5 mg. Тази разлика е свързана с капацитета за насищане на ензима чрез свързване с рамиприлат. Еднократна перорална доза рамиприл дава неоткриваемо ниво на рамиприл и неговите метаболити в кърмата. Обаче ефектът при многократно прилагане е неизвестен.

Пациенти с 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 индивиди с нормална бъбречна функция.

Пациенти с 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 и плазмените нива на рамиприл при тези пациенти са повишени. Пиковите концентрации на рамиприлат при тези пациенти, обаче не се различават от тези наблюдавани при индивиди с нормална чернодробна функция.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

След перорално приложение около 70 % от хидрохлоротиазид се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Пикова плазмена концентрация на хидрохлоротиазид се достига в рамките на 1.5 до 5 часа.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на хидрохлоротиазид е 40 %.

Метаболизъм

Хидрохлоротиазид претърпява незначителен чернодробен метаболизъм.

Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира почти напълно (> 95 %) в непроменена форма през бъбреците; 50 до 70 % от еднократна перорална доза се елиминират в рамките на 24 часа.

Елиминационният полуживот е 5 до 6 часа.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Бъбречната екскреция на хидрохлоротиазид е понижена при пациенти с нарушена бъбречна функция и бъбречния клирънс на хидрохлоротиазид е свързан пропорционално с креатининовия клирънс. Това води до повишена плазмена концентрация на хидрохлоротиазид, която намалява по-бавно, отколкото при индивиди с нормална бъбречна функция.

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

При пациенти с чернодробна цироза фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не се променя значимо. Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не е проучвана при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Рамиприл и хидрохлоротиазид

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Едновременното прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид не засяга тяхната бионаличност. Комбинираният продукт може да се счита като биоеквивалентен на продуктите, съдържащи отделните компоненти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове и мишки комбинацията от рамиприл и хидрохлоротиазид няма остра токсичност до 10 000 mg/kg. Проучванията при многократна прилагане, проведени при плъхове и маймуни, показват само нарушения в електролитния баланс.

Не са провеждани проучвания за мутагенност и карциногенност с комбинацията, като проучванията с отделните компоненти не показват риск.

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци показват, че комбинацията е донякъде по-токсична от самостоятелните компоненти, но нито едно от проучванията не показва тератогенен ефект на комбинацията.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроген карбонат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Пержелатинизирано нишесте
Натриев стеарил фумарат

6.2 Несъвместимости

Няма приложени.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистер (Al/Al): 28 таблетки в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

SmPCPIL007558/1	16.12.2009 – Updated: 16.12.2009	Page 17 of 18
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ramipril + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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