

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20060213/12
Заявление № B6/MK/Mb-58027-8
28-02-2022

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*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

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, продълговати, 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, продълговати, без покритие, плоски таблетки с делителна черта от едната страна и на страничните стени, с надпис "25". Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

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

Дозировка

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 титрация на дозата с един от отделните компоненти.

Амприл HL или Амприл HD трябва да бъде започван 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 HL или Амприл HD. Ако не е възможно прекратяване на лечението, се препоръчва то да започне с най-ниската възможна доза рамиприл (1,25 mg дневно) в свободна комбинация. Препоръчително е, в последствие, да се премине към промяна на дневната доза не по-висока от 2,5 mg рамиприл/12,5 mg хидрохлоротиазид.

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

Пациенти с бъбречно увреждане

Амприл HL или Амприл HD 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 HL или Амприл HD. 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 HL или Амприл HD трябва да бъде започнато само под стриктно медицинско наблюдение и максималните дневни дози са 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Амприл HL или Амприл HD е противопоказан при тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се Амприл HL или Амприл HD да бъде приеман веднъж дневно, последици също време всеки ден, обикновено сутрин.



Тъй като приема на храна не променя бионаличността му, Амприл HL и Амприл HD могат да бъдат приемани преди, по време на или след хранене (вж. точка 5.2). Амприл HL или Амприл HD трябва да се поглъща с течност. Не трябва да се дъвче или разтрошава.

4.3 Противопоказания

- 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 HL или на Амприл HD (вж. точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs)).
- 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 HL, Амприл HD (вж. точка 4.4).
- Тежко увреждане на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия.
- Едновременната употреба на Амприл HL или Амприл HD с алискирен-съдържащи продукти 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).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Амприл HL, Амприл HD не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални популации

Бременност: Лечение с ACE инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (AIIIRAs) не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с ACE инхибитори /AIIIRAs 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 ACE инхибитори/ AIIIRAs трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

- *Пациенти с особен риск от хипотония*

Пациенти с повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системата.

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

- пациенти с тежка хипертония
- пациенти с декомпенсирана застойна сърдечна недостатъчност
- пациенти с хемодинамично влошен ляво камерен изходящ или входин вентрикул (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).

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

Виж 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

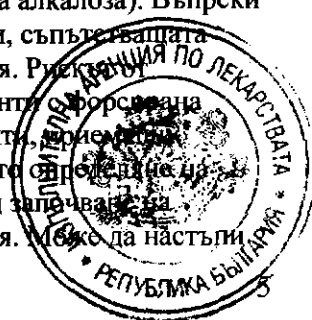
Бъбречната функция трябва да бъде оценена преди и по време на терапията и дозата трябва да бъде коригирана особено през първите седмици от лечението. Особено внимателно проследяване се изисква при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при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

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 терапията 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 хроничен диуреза, при пациенти, приемащи неподходящи електролити и при пациенти, приемащи съпътстваща терапия с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5). Първото опровержение 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 пониженото 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 циротични пациенти. Тиазидите водят до повишена екскреция на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Проследяване на електролитите: Хиперкалиемия

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Риск от хиперкалиемия има при пациенти с бъбречна недостатъчност, на възраст > 70 години, с неконтролиран захарен диабет или такива, приемащи калиеви соли, калии съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи плазмените нива на калия или при пациенти, които приемат други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери), или състояния като дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Проследяване на електролитите: Хипонатриемия

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия е наблюдаван при някои пациенти, лекувани с рамиприл. При пациенти в старческа възраст и при други пациенти, изложени на риск от хипонатриемия, се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на натрия.

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 попречи при изследване на паратиреоидната функция.

Свърхчувствителност/ангиоедем

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

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

В случай на ангиоедем, приемът на Амприл HL или Амприл HD 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 АСЕ инхибитори, включително Амприл HL и Амприл HD (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 анафилктоидни реакции към отровата на насекоми и други алергени са повишени при ACE инхибиране. Трябва да се има предвид временно прекъсване на Амприл HL и Амприл HD преди десенсибилизация.

Неутропения/агранулоцитоза

Рядко са наблюдавани неутропения/агранулоцитоза, съобщавана е също и костно-мозъчна супресия. Препоръчва се проследяване на броя бели 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).

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

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

Етнически различия

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

Както и другите ACE 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

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 нива на холестерола и триглицеридите се свързват с тиазидна диуретична терапия. Може да настъпи хиперурикемия или де 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 кашлица.

Други

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

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

Има данни, че едновременната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на



бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

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

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата.

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

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 Амприл HL или Амприл HD и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Помощни вещества

Амприл HL и Амприл HD съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Амприл HL и Амприл HD съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Противопоказани комбинации

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



Екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежка анафилактична 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, такролимус, циклоспорин):

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

Триметоприм и триметоприм в комбинация с фиксирани дози със сулфаметоксазол: повишена честота на хиперкалиемия се наблюдава при пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори и триметоприм и триметоприм в комбинация с фиксирани дози със сулфаметоксазол.

Антихипертензивни средства (напр. диуретици) и други вещества, които могат да понижат кръвното налягане (напр. нитрати, трициклически 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. Поради това ефектът на вазопресорните симпатикомиметици може да бъде повлиян от хидрохлоротиазид.

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).

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 усили 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 наблюдава намаляване на антихипертензивния ефект на Амприл НЛ или на Амприл НД. Особено съпътстващото лечение с АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и да увеличи калиемията.



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

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 антиаритмици: 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 хидрохлортиазид. 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 хидрохлортиазид 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 хидрохлортиазид.

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

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

Хинин: хидрохлортиазид намалява екскрецията на хинин.

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

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

TOR инхибитори или вилдаглипин: повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, приемащи съпътстващи лекарства, като mTOR инхибитори (например темсиrolimus, еверолимус, сиролимус) или вилдаглипин.

При започване на лечение се изисква повишено внимание (вж. точка 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол): пациенти, получаващи съпътстващо ко-тримексазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

Неприлизин (NEP) инхибитори: съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори и инхибитори на ангиотензин II, като рацекадотрил може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Амприл HL и Амприл HD не се препоръчват по време на първия триместър на бременност (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 ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките, планиращи бременност, терапията с ACE 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 ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия. Известно е, че терапията с ACE инхибитор /ангиотензин II рецепторен антагонист (АПРА) 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 ACE инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Има ограничен опит с хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава плацентата. Хидрохлоротиазид, в случай на продължителна употреба по време на третия триместър от бременността, може да доведе до фето-плацентарна исхемия и риск от забавяне на растежа. Освен това са съобщавани случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени в случаи на експозиция в периода около термина. Хидрохлоротиазид може да намали обема на плазмата, както и утероплацентарния кръвоток.

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

Кърмене

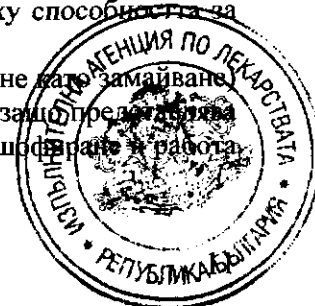
Амприл HL и Амприл HD са противопоказани по време на кърмене.

При прилагането на терапевтични дози рамиприл и хидрохлоротиазид на кърмещи жени е възможно рамиприл и хидрохлоротиазид да се екскретират в кърмата в такова количество, което да оказва ефект върху кърмачето. Поради недостатъчна информация относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2) за предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено кърмаче. Хидрохлоротиазид 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 терапията за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рамиприл/хидрохлоротиазид таблетки имат слабо до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Някои нежелани реакции (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяване, могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо предпазливост и риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране и работа с машини).



Това може да се случи особено при начало на лечението или при преминаване от други препарати.

След първата доза или последващо повишаване на дозата не е препоръчително шофиране или работа 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 като се използва следната класификация:

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

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

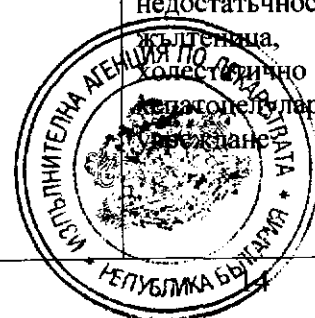
	Чести	Нечести	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Понижен брой на белите кръвни клетки, понижен брой червени кръвни клетки, намален хемоглобин, хемолитична анемия, намален брой тромбоцити		Костно-мозъчна супресия, неутропения, включително агранулоцитоза, панцитопения, еозинофилия, хемо-концентрация, свързана с намаляване на телесни течности
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозно-клетъчен карцином) ¹
Нарушения на имунната система				Анафилактични или анафилактоидни реакции, свързани с рамиприл, хидрохлоротиазид.



				повишени антинуклеарни антитела
<i>Нарушения на ендокринната система</i>				Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАХ)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Неадекватен контрол на захарен диабет, намаляване на глюкозен толеранс, увеличава кръвната захар, увеличава се пикочната киселина в кръвта, влошаване на подагра, повишаване на холестерола в кръвта и/или триглицериди в резултат на приема на хидрохлоротиазид	Анорексия, понижен апетит Понижение на нивата на калий в кръвта, в резултат на хидрохлоротиазид	Понижение на калий в кръвта в резултат на приема на рамиприл	Повишаване на натрий в кръвта. Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагнезиемия, хиперкалциемия, дехидратация в резултат на приема на хидрохлоротиазид
<i>Психични нарушения</i>		Понижено настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушение на съня, включително сънливост		Състояние на обърканост, безпокойство, нарушено внимание
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие, замайване	Световъртеж, парестезия, тремор, нарушено равновесие, усещане за парене, дисгеузия, агеузия		Мозъчна исхемия включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака, психомоторни нарушения, паросмия
<i>Нарушения на очите</i>		Зрителни смущения, включително замъглено виждане, конюнктивит		Ксантопсия, намалена лакримация поради хидрохлоротиазид, остра зрителна недостатъчна глюкоза поради хидрохлоротиазид, хороидален излив



				поради хидрохлоротиазид
Нарушения на ухото и лабиринта		Шум в ушите		Увреждане на слуха
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, включително ангина пекторис, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем		Миокарден инфаркт
Съдови нарушения		Хипотония, ортостатично понижение на кръвното налягане, синкоп, зачервяване на лицето		Тромбоза свързана с тежка дехидратация, съдова стеноза, хипоперфузия, феномен на Рейно, васкулити
Респираторни гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит	Синузит, диспнея, запушен нос	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)	Бронхоспазъм, включително обострена астма, алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен оток поради хидрохлоротиазид
Стомашно-чревни нарушения		Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни смущения, коремен дискомфорт, диспепсия, гастрит, гадене, запек Гингивит свързан с хидрохлоротиазид	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 Сиалoadенит свързан с хидрохлоротиазид
Хепато-билиарни нарушения		Холестатичен или цитолитичен хепатит (изключително рядко с фатален изход), повишени нива на чернодробните ензими и/или конюгирания		Остра чернодробна недостатъчност, жълтеница, холестатично хепатомегалично увреждане



		билирубин Калкулоза холецистит поради хидрохлоротиазид		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		Ангиедем: в много редки случаи, запушването на дихателните пътища в резултат на ангиоедем може да има фатален изход; псориазиформен дерматит, хиперхидроза, обрив, по- специално макуло- папуларен, сърбеж, алоpecia		Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens- Johnson, еритема мултиформе, пемфигус, влошаване на псориазис, ексфолиативен дерматит, реакции на фоточувствително ст, онихолиза, пемфигоидна или лихеноидна екзантема или енантема, уртикария. Системен лупус еритематодес, поради хидрохлоротиазид
<i>Мускулноскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан</i>		Миалгия.		Артралгия, мускулни спазми. Мускулна слабост, мускулно-скелетна скованост, тетания поради хидрохлоротиазид
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност, полиурия, повишена урея в кръвта, повишен креатинин в кръвта		Влошаване на съществуваща протеинурия Интерстициален нефрит свързан с хидрохлоротиазид
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>		Преходна еректилна импотенция		Понижено либидо, гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на</i>	Умора, астения	Гръдна болка, пирексия		



приложение				
------------	--	--	--	--

¹ Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват прекомерна периферна вазодилатация (с 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.

Предприемане на мерки

Пациентът трябва да бъде стриктно наблюдаван, лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Предлаганите 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 кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици, АТС код : C09BA05

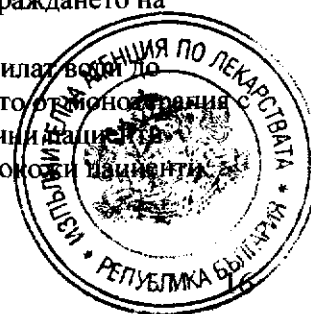
Механизъм на действие

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 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 плазмения обем, промяна в бъбречната съдова резистентност, както и понижен отговор към норепинефрин и ангиотензин II.

Фармакодинамичен ефект

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.

При повечето пациенти началото на антихипертензивния ефект на еднократната доза се проявява 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 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Едновременно прилагане на рамиприл-хидрохлоротиазид

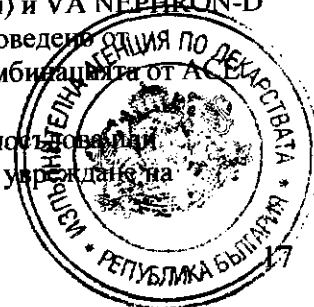
При клинични изпитвания, комбинацията води до по-голямо намаляване на кръвното налягане, отколкото при самостоятелното прилагане на продуктите. Вероятно чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, едновременното прилагане на рамиприл и хидрохлоротиазид води до обратима загуба на калий, 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.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдов мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за утвърждаване на



ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

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

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

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

Немеланомен рак на кожата:

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

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 е около 56 %.

Биотрансформация



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 АСЕ и бавното 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.

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.

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 хидрохлоротиазида се абсорбират 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 %.

Биотрансформация

Хидрохлоротиазид претърпява незначителен метаболизъм в черния дроб.

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.

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.

Чернодробно увреждане (вж. точка 4.2)

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



Рамиприл и хидрохлоротиазид

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 многократно 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 монохидратна
Кроскармелоза натрий
Прежелатинизирано нишесте
Натриев стеарил фумарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (Al/Al): 28 таблетки, в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20060213 – Амприл HL 2.5 mg/12.5 mg таблетки



Рег. №: 20060212 - Амприл HD 5 mg/25 mg таблетки

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

Дата на първа регистрация: 17.05.2006

Дата на последно подновяване: 13.10.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

