

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ПОСЪДНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рег. № ..... 20080078/79  
Разрешение № ..... 861 МКМТ-61086-7  
Дата на изд. № ..... 06-12-2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рамимед НСТ 2.5 mg/12.5 mg таблетки  
Ramimed НСТ 2.5 mg/12.5 mg tablets  
Рамимед НСТ 5 mg/25 mg таблетки  
Ramimed НСТ 5 mg/25 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Рамимед 2,5 mg/12,5 mg съдържа 2,5 mg рамиприл (*ramipril*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).  
Всяка таблетка Рамимед 5 mg/25 mg съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка таблетка Рамимед 2,5 mg/12,5 mg съдържа лактоза монохидрат 64.5 mg.

Всяка таблетка Рамимед 5 mg/25 mg съдържа лактоза монохидрат 129 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Рамимед НСТ 2.5 mg/12.5 mg таблетки: бели до белезникаво бели, с форма на капсули, необвити плоски таблетки, 4 x 8 mm, с делителна черта едностранно. От другата страна са щамповани с "12.5".

Делителната черта е за подпомагане на счупването, за да се улесни поглъщането, а не, за да разделя на равни дози.

Рамимед НСТ 5 mg/25 mg таблетки: бели до белезникаво бели, с форма на капсули, необвити плоски таблетки, 5 x 10 mm, едностранно с делителна черта и заострени в двата края. От другата страна са щамповани с "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

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.

Рамимед НСТ 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 Рамимед НСТ.

Ако преустановяването на лечението не е възможно се препоръчва лечението да бъде започнато с възможно най-ниската доза рамиприл (1.25 mg дневно) в свободна комбинация. Последващо се препоръчва да бъде направен преход към начална доза от не повече от 2.5 mg рамиприл/ 12.5 mg хидрохлоротиазид.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

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

Пациенти с нарушение на бъбречната функция могат да изискват намалени дози Рамимед НСТ. 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 Рамимед НСТ трябва да бъде започнато само под стриктно медицинско наблюдение и максималните дневни дози са 2,5 mg рамиприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Рамимед НСТ 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 възможност от нежелани реакции, особено при много възрастни и немощни пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Рамимед НСТ 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 Рамимед НСТ да бъде приеман веднъж дневно, по едно и също време на деня, обикновено сутрин.



Рамимед НСТ може да се приема преди, по време на или след хранене, тъй като храната не променя неговата бионаличност (вж. точка 5.2).

Рамимед НСТ трябва да се поглъща с течност. Таблетката не трябва да се дъвче или разтрошава.

#### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към друг АСЕ инхибитор (инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим), хидрохлоротиазид, друг тиазиден диуретик, сулфонамиди или някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1).
- Анамнеза за ангиоедем (наследствен, идиопатичен или вследствие лечение с АСЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs))
- 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 Рамимед НСТ (вж. точка 4.4)
- Тежко увреждане на чернодробната функция, чернодробна енцефалопатия.
- Едновременната употреба на Рамимед НСТ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Едновременна употреба със сакубтрил/валсартан терапия. Лечение с рамиприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубтрил/ валсартан (вижте също точки 4.4 и 4.5).

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

##### Специални популации

**Бременност:** Лечение с АСЕ инхибитори като рамиприл или ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs) не трябва да се започва по време бременност. При пациентките, планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори /АПРАs 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/ АПРАs 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 АСЕ инхибиране, особено когато АСЕ 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, 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).

- 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.

*Хирургични интервенции*

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

*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 значима едностранна стеноза на бъбречната артерия.

*Бъбречни 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 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 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.

#### Серумен калий

АСЕ инхибиторите могат да причинят хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Въпреки това, при пациенти с увредена бъбречна функция, захарен диабет и/или при пациенти, които приемат калиеви добавки (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици, хепарин, триметоприм или котримоксазол, известен също като триметоприм/ сулфаметоксазол, и особено алдостеронови антагонисти или ангиотензин-рецепторни блокери, може да се появи хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да бъдат използвани с внимание при пациенти, които получават АСЕ инхибитори, а серумният калий и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани (вижте точка 4.5).

#### Хипонатриемия

Синдром на неподходяща секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с рамиприл. Препоръчва се нивата на натрий да бъдат проследявани регулярно при пациенти в старческа възраст и други пациенти с риск от хипонатриемия.

#### 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.

#### Хиперкалциемия

Хидрохлоротиазидът стимулира бъбречната реабсорбция на калция и може да причини хиперкалциемия. Това може да попречи при изследване на паратиреоидната функция.

#### Свръхчувствителност/ ангиоедем



Съвместната употреба на АСЕ инхибитори със сакубтрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечението със сакубтрил/валсартан не трябва да бъде започвано по-рано от 36 часа след последната доза рамиприл. Лечението с рамиприл не трябва да бъде започвано по-рано от 36 часа след последната доза сакубтрил/валсартан (вижте точки 4.3 и 4.5).

Съвместната употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (като сиролимус, еверолимус, темзиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (например, оток на дихателните пътища или езика, със или без дихателно увреждане) (вижте точка 4.5). Необходимо е внимание при започване на инхибитори на неприлизин (NEP) (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (като сиролимус, еверолимус, темзиролимус) и вилдаглиптин при пациенти, които вече приемат АСЕ инхибитор.

В случай на ангиоедем приемът на Рамимед НСТ 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 Рамимед НСТ (вж. точка 4.8). При тези пациенти се наблюдава абдоминална болка (с или без гадене и повръщане).

Чревните симптоми на ангиоедем изчезват след преустановяване приема на АСЕ инхибитор.

#### 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 Рамимед НСТ преди десенсибилизация.

#### Остра респираторна токсичност

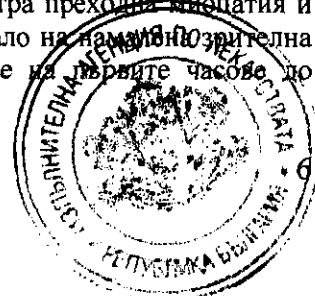
След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена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

#### 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 миопатия и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, може да причини идиосинкратична реакция, която да доведе до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопатия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намаляване на зрителната острота или очна болка и обикновено се проявяват в рамките на първите часове по



седмици от започване на лечението. Нелекувана острата закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Първичното лечение е да се преустанови приемът на хидрохлоротиазид възможно най-бързо. Може да се наложи обмисляне на незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергии към сулфонамид или пеницилин.

#### 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 тестовете.

#### 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 да се ускори възникването на подагра при някои пациенти, приемащи тиазидна терапия.

#### Кашлица

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

#### Други

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

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (РААС)

При чувствителни пациенти, като резултат от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, особено ако са комбинирани лекарствени продукти, които повлияват тази система, са докладвани хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради тази причина не се препоръчва двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (например чрез прием на рамиприл с други блокери на ренин-ангиотензин-алдостерон системата). Ако съвместното приложение се счита за необходимо се препоръчва проследяване на бъбречната функция.

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се



препоръчва двойно блокиране на РААС чрез 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 на развитие на НМРК.

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

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

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

Пациентите с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. се счита, че не съдържа натрий.

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

##### Противопоказани комбинации

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

##### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съвместната употреба на АСЕ инхибитори със сакубтрил/валсартан е противопоказана, поради повишен риск от ангиоедем (вижте точки 4.3 и 4.4).

Съвместната употреба на АСЕ инхибитори с инхибитори на неприлизин (NEP) (напр. раетакадотрил), mTOR инхибитори (като сиролимус, еверолимус, темзаприлимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вижте точка 4.4).





## Предпазни мерки при употреба

*Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на солта:*

Въпреки че серумният калий обичайно остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с рамиприл, може да се появи хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици (като спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значими повишения в нивата на серумен калий. Необходимо е внимание и, когато рамиприл се приема съвместно с други агенти, които повишават серумния калий, като триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик като амилорид. Поради това, комбинирането на рамиприл и горепосочените лекарства не се препоръчва. Ако съвместната употреба е показана, те трябва да бъдат прилагани с внимание и при често проследяване на серумния калий.

### *Циклоспорин*

Хиперкалиемия може да се появи при съвместна употреба на АСЕ инхибитори и циклоспорин. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

### *Хепарин*

Хиперкалиемия може да се появи при съвместна употреба на АСЕ инхибитори и хепарин. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

*Триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол):* Пациенти, приемащи съпътстващо АСЕ инхибитори и триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/ сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

*Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (РААС) чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен:* 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).

*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.

В допълнение ефектът на вазопресорните симпатикомиметици може да бъде отслабен 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 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 Рамимед НСТ. Освен това, 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 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 плазменния калий:* повишен риск от хипокалиемия.

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

*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 плазменния 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. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Рамимед НСТ не се препоръчва 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).

Епидемиологичните 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).

Хидрохлоротиазид, в случай на продължителна експозиция през третия триместър от бременността, може да причини фето-плацентарна исхемия и риск от забавяне на растежа. Освен това, при експозиция непосредствено преди раждане са докладвани редки случаи на хипогликемия и тромбозитопения при новородените. Хидрохлоротиазид може да намали плазменния обем, както и утеро-плацентарния кръвоток.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от намален плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект по отношение на хода на заболяването.

Хидрохлоротиазидът не трябва да се използва за есенциална хипертония при бременни жени, с изключение на редки случаи, при които не са показани други лечения.

##### Кърмене

Рамимед НСТ е противопоказан 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 информацията относно употребата на рамиприл по време на кърмене (вж. точка 5.2) за избягване 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 потискане 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

Някои странични ефекти (напр. симптоми на понижаване на кръвното налягане като замаяване) могат да нарушат способността на пациента за концентрация и реакция, ето защо представлява 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

##### Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на рамиприл и 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.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя чрез използване на следната конвенция: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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, хемоконцентрация, свързана с намаляване на телесни течности



Нарушения на имунната система				Анафилактични или анафилактоидни реакции, свързани както с рамиприл, така и с хидрохлоротиазид, повишени антинуклеарни антитела
Ендокринни нарушения				Синдром на неподходящата секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
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 хидрохлоротиазида	Анорексия, понижен апетит  Намален калий в кръвта, жажда поради хидрохлоротиазида	Повишено ниво на калий в кръвта поради рамиприл	Понижено ниво на натрия в кръвта  Глюкозурия, метаболитна алкалоза, хипохлоремия, хипомагниемия, хиперкалциемия, дехидратация поради хидрохлоротиазида
Психични нарушения		Понижено настроение, апатия, тревожност, нервност, нарушение на съня, включително сънливост		Състояние на обърканост, безпокойство, нарушено внимание
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяване	Световъртеж, парестезия, тремор, нарушено равновесие,		Мозъчна исхемия, включително исхемичен инсулт и транзиторна исхемична атака,



		усещане за парене, дисгеузия, агеузия		психомоторни нарушения, паросмия
Нарушения на очите		Зрителни смущения, включително замъглено виждане, конюктивит		Ксантопсия, намалена лакримация поради хидрохлоротиазида Хороидален излив, остра закритоъгълна глаукома поради хидрохлоротиазида
Нарушения на ухото и лабиринта		Тинитус		Увреждане на слуха
Сърдечни нарушения		Миокардна исхемия, включително ангина пекторис, тахикардия, аритмия, палпитации, периферен едем		Миокарден инфаркт
Съдови нарушения		Хипотония, ортостатизъм, синкоп, зачервяване		Тромбоза, свързана със силно намален обем на телесните течности, стесняване на съдовете, хипоперфузия, феномен на Рейно, васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Непродуктивна дразнеща кашлица, бронхит	Синузит, диспнея, запушен нос	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)	Бронхоспазъм, включително обострена астма, Алергичен алвеолит, некардиогенен белодробен оток поради хидрохлоротиазида
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
Хепато-билиарни нарушения		Холестатичен или цитолитичен хепатит		Остра чернодробна недостатъчност, жълтеница, холестатично



		(изключително рядко с фатален изход), повишени нива на чернодробните ензими и/или конюгирания билирубин  Калкулозен холецистит поради хидрохлоротиазид а		хепатоцелуларно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Ангиоедем; изключително рядко обструкция на въздухоносните пътища в резултат от ангиоедем може да има фатален изход; псориаатичен дерматит, хиперхидроза, обрив, в частност макуло-папулозен, алопеция		Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, обострен псориазис, ексфолиативен дерматит, реакция на фоточувствителност, онихолиза, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, уртикария  Системен еритематозен лупус поради хидрохлоротиазид а
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Миалгия		Артралгия, мускулни спазми  Мускулна слабост, скелетно-мускулна скованост, тетания поради хидрохлоротиазид а
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 възпроизводителната система и		Преходна еректилна импотенция		Понижено либидо, гинекомастия



<i>гърдата</i>				
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора, анестезия	Гръдна болка, пирексия		
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>				Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

#### *Описание на избрани нежелани реакции*

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

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://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.

##### Овладяване на симптомите

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 кръвообръщение.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

##### **5.1. Фармакодинамични свойства**





Фармакотерапевтична група: рамиприл и диуретици, АТС код: С09ВА05

### 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 вазодилататор 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 магнезиевата 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.

### 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.

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 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

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 случаи 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 ДКК 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, определени от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

#### 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.

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (RAAS)

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

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

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и 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 сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване и двете.



Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Фармакокинетика и биотрансформация

#### 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 %.

#### Биотрансформация

Рамиприл почти напълно се метаболизира до рамиприлат и до дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и глюкоронидите 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 кръмата. 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 метаболитите на рамиприл до рамиприлат е забавено, поради намалената активност на чернодробните естери 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 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

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 токсична от самостоятелните компоненти, но нито едно от проучванията не показва тератогенен ефект на комбинацията.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**



**6.1. Списък на помощните вещества**

Прежелатинизирано царевично нишесте  
Натриев стеарилфумарат  
Натриев хидрогенкарбонат  
Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий

**6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3. Срок на годност**

24 месеца.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30° C.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки от ОРА-А1-PVC/А1 с 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 и 100 таблетки.  
РР-контейнер с десикант и РЕ-капачка с 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 и 100 таблетки.  
Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoeolous Street, 3011, Limassol, Кипър

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

Рамимед НСТ 2,5 mg/12,5 mg:

Reg. №: 20080078

Рамимед НСТ 5 mg/25 mg:

Reg. №: 20080079

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

Дата на първо разрешение: 14 май 2008 г.

Дата на последно подновяване: 02 декември 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01/2022

