

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

|                                                  |                        |
|--------------------------------------------------|------------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                        |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                        |
| Към Рег. №                                       | 20210202/03/04         |
| Разрешение №                                     | БГ/Леа/ЕП - 55340 - 42 |
| Одобрение №                                      | 21.07.2021             |

# **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 5 mg/5 mg/12,5 mg твърди капсули  
 Ramipril/Amlodipine/Hydrochlorothiazide-Tchaikapharma 5 mg/5 mg/12,5 mg hard capsules

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 5 mg/5 mg/25 mg твърди капсули  
 Ramipril/Amlodipine/Hydrochlorothiazide-Tchaikapharma 5 mg/5 mg/25 mg hard capsules

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 10 mg/5 mg/25 mg твърди капсули  
 Ramipril/Amlodipine/Hydrochlorothiazide-Tchaikapharma 10 mg/5 mg/25 mg hard capsules

# **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 5 mg/5 mg/12,5 mg твърди капсули:  
 Една капсула съдържа 5 mg рамиприл (ramipril), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 5 mg/5 mg/25 mg твърди капсули:  
 Една капсула съдържа 5 mg рамиприл (ramipril), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 10 mg/5 mg/25 mg твърди капсули:  
 Една капсула съдържа 10 mg рамиприл (ramipril), 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат), 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 5 mg/5 mg/12,5 mg твърди капсули:  
 Капсула размер №3, с непрозрачно розово капаче и непрозрачно светлосиво тяло, съдържаща бял до почти бял гранулат.

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 5 mg/5 mg/25 mg твърди капсули:  
 Капсула размер №1, с непрозрачно розово капаче и непрозрачно тяло цвят слонова кост, съдържаща бял до почти бял гранулат.

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма 10 mg/5 mg/25 mg твърди капсули:  
 Капсула размер №1, с непрозрачно тъмнорозово капаче и непрозрачно жълто тяло, съдържаща бял до почти бял гранулат.

# **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

## **4.1 Терапевтични показания**

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



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма може да се взима преди, с или след храненето, тъй като храната не променя бионаличността (вж. точка 5.2).

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

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

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

### Специални популации

#### Пациенти лекувани с диуретици

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

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като количеството на рамиприла надвишава максималната доза, допустима при такива пациенти.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

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

Дневната доза Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма при пациенти с нарушена бъбречна функция трябва да е съобразена с клирънса на креатинина.

- Ако клирънсът на креатинина е  $\geq 60$  ml/min, максималната дневна доза Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма е 10 mg/10 mg/25 mg.
- Ако клирънсът на креатинина е между 30-60 ml/min, максималната дневна доза Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма е 5 mg/10 mg/25 mg.
- Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация (GFR)  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (виж точки 4.3, 4.4 и 5.2).
- При пациенти на хемодиализа: максималната дневна доза е 5 mg/10 mg/25 mg; лекарственият продукт трябва да се прилага няколко часа след хемодиализата.

По време на лечението с Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма трябва да се следи бъбречната функция и калият в серума. При влошаване на функцията на бъбреците, употребата на Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма трябва да се прекрати и съставките му да се дават в съответно променени дози.

#### Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст се препоръчва внимание, включително по-честа проверка на кръвното налягане, особено при най-високата доза Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид - Чайкафарма (10 mg/10 mg/25 mg), тъй като наличните данни за тази популация пациенти са малко. При преминаване към Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма на подходящи пациенти с хипертония в старческа възраст (вж. точка 4.1) трябва да се използват най-ниските дози рамиприл и амлодипин.



#### Педиатрична популация

Употреба на Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма при деца и юноши под 18-годишна възраст не се препоръчва поради липсата на данни по отношение на безопасност и ефикасност.

#### **Начин на приложение**

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

#### **4.3 Противопоказания**

- анамнеза на ангиоедем (наследствен, идиопатичен или предишен ангиоедем, предизвикан от инхибитори на ACE или антагонисти на рецепторите за ангиотензин II (AIIRAs).
- шок (включително кардиогенен шок).
- 2-ро и 3-то тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- кърмене (вж. точка 4.6).
- екстракорпорално третиране, при което има контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- значима стеноза на бъбречните артерии двустранно или стеноза на бъбречната артерия на единствения функциониращ бъбрек.
- тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина  $< 30 \text{ ml/min}$ ).
- пациенти с хипотензивни или хемодинамично нестабилни състояния.
- рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.
- обструкция на изходящия тракт на лявата сърдечна камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- комбиниране с антагонисти на рецепторите за ангиотензин II (ARBs) при пациенти с диабетна нефропатия (вж. точки 4.4 и 4.5).
- едновременно употреба със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).
- едновременната употреба на Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма с продукти, съдържащи алискирен, е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- свръхчувствителност към амлодипин или друг дихидропиридинов блокатор на калциевите канали, рамиприл или други инхибитори на ACE (ангиотензинконвертиращ ензим), хидрохлоротиазид или други тиазидни диуретици, сулфонамиди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- чернодробно увреждане.

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

Безопасността и ефикасността при хипертонична криза не са установени.

#### Специални популации

##### Бременни

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





#### Пациенти с особен риск от хипотония

- Пациенти със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система са изложени на риск за остро изявен спад на кръвното налягане и влошаване на функцията на бъбреците вследствие на инхибирането на АСЕ, особено когато инхибитор на АСЕ или съпътстващ диуретик се дава за първи път или при първото повишаване на дозата. Трябва да се очаква значително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и е необходимо медицинско наблюдение, включително следене на кръвното налягане, например при:

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

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

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

#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

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

#### Пациенти с нарушена чернодробна функция

Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма не трябва да се използват при пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като количеството на рамиприла надвишава максималната дневна доза (2,5 mg), допустима при такива пациенти.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Функцията на бъбреците трябва да се оценява преди и по време на лечението с Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма и дозиранката да се коригира, особено през първите седмици на лечението. Особено внимателно следене е необходимо при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Тиазидните диуретици може да предизвикат азотемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Когато Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма се използва при пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично следене на електролитите (вкл. калий), креатинина и пикочната киселина в серума. Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане, стеноза на бъбречните артерии двустранно или стеноза на бъбречната артерия на единствения функциониращ бъбрек. Това лекарство не се препоръчва и при пациенти с единствен функциониращ бъбрек, а също и при хипокалиемия. Има риск от влошаване на бъбречната функция, особено при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или след бъбречна трансплантация.



Пациенти в старческа възраст  
Вижте точка 4.2.

#### Хирургични операции

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

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

Има доказателства, че едновременната употреба на инхибитори на АСЕ, блокери на рецепторите за ангиотензин II или алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и понижение на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова двойната блокада на РААС чрез употреба на комбинация от инхибитори на АСЕ, блокери на рецепторите за ангиотензин II или алискирен не се препоръчва (вж. точки 4.5 и 5.1). В случай, че двойната блокада бъде преценена като абсолютно необходима, тя трябва да се прилага само под наблюдение от специалист и внимателно често следене на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. Инхибитори на АСЕ и блокери на рецепторите за ангиотензин II не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Ангиоедем

Ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с инхибитори на АСЕ, включително рамиприл (вж. точка 4.8). Този риск може да бъде повишен при пациенти, взимащи същевременно лекарства като инхибитори на mTOR (mammalian target of rapamycin - мишена за рапамицин при бозайници) (напр. темсиролимул, еверолимул, сиролимул), вилдаглиптин или инхибитори на неприлизин (NEP) (като напр. рацекадотрил). Комбинирането на рамиприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличавения риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.5).

В случай на ангиоедем употребата на рамиприл трябва да се прекрати.

Веднага трябва да се започне спешно лечение. Пациентът трябва да остане под наблюдение най-малко 12 до 24 часа и да бъде изписан след пълното изчезване на симптомите.

При пациенти, лекувани с инхибитори на АСЕ, включително рамиприл, са съобщавани случаи на интестинален ангиоедем (вж. точка 4.8). Тези пациенти са имали болка в корема (с или без гадене или повръщане).

#### Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

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

#### Промени в серумните електролити

При някои пациенти, лекувани с инхибитори на АСЕ, включително рамиприл, се наблюдава хиперкалиемия. Към пациентите с риск от хиперкалиемия спадат такива с бъбречна недостатъчност, пациенти на възраст > 70 години, пациенти с неовладян захарен диабет или приемащи калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи калия в плазмата, или състояния като напр. обезводняване, остра сърдечна декомпенсация, метаболита ацидоза. Ако едновременната употреба с гореспоменатите средства бъде счестена за подходяща, се препоръчва редовно следене на серумния калий (вж. точка 4.5). При някои пациенти, лекувани с рамиприл, се наблюдава синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон и последваща хипонатриемия. Препоръчва се при пациенти в старческа възраст и пациенти с риск за хипонатриемия нивата на натрия да се следят редовно.

Лечение с Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма трябва да се започва само след корекция на хипокалиемията и хипомагнезиемията, ако е налична. Тиазидните и сродни на тях диуретици може да причинят хипокалиемия или да обострят съществуваща хипокалиемия. Тиазиди трябва да се използват предпазливо при пациенти със заболявания, които могат да



причинят значителна загуба на калий, каквито са например бъбречни заболявания със загуба на соли или нарушения на бъбречната функция с преренален произход (кардиогенни). Рискът за възникване на хипокалиемия ( $< 3,5 \text{ mmol/l}$ ) трябва да бъде предотвратен при определени рискови групи, каквито са пациентите в старческа възраст и/или страдащи от недोхранване и/или пациенти, приемащи едновременно голям брой лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит, пациенти с коронарна и сърдечна недостатъчност. При такива пациенти хипокалиемията увеличава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от ритъмни нарушения. Пациенти с удължен QT-интервал в електрокардиограмата също са изложени на риск, независимо дали удълженият QT-интервал е вроден или предизвикан от лекарства. В такъв случай хипокалиемията (както и брадикардията) действа като фактор, благоприятстващ появата на тежки аритмии, в частност torsades de pointes, потенциално смъртоносни, особено при наличие на брадикардия.

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

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

Понижението на концентрацията на натрия в плазмата може първоначално да е безсимптомно, затова редовното изследване е важно и трябва да е още по-често при рисковите групи, каквито са пациентите в старческа възраст, страдащите от недохранване и пациентите с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

Установени са отделни случаи на хипонатриемия с неврологични симптоми (гадене, прогресиращо нарушение в ориентирането, апатия). Тиазиди трябва да се използват само след нормализиране на обема и/или обема на кръвта. В противен случай, лечението трябва да започва под непосредствен медицински надзор.

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

#### Немеланомен рак на кожата

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

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



#### Неутропения/агранулоцитоза

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

#### Етнически различия

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

#### Кашлица

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

#### Фоточувствителност

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

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

#### Хороидален излив, остра миопатия и вторична затворенъгълна глаукома

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

#### Гликемия и липидемия

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

#### Пикочна киселина

Хидрохлоротиазид, както и други диуретици, може да предизвика повишение на концентрацията на пикочната киселина в плазмата вследствие на понижение на екскрецията ѝ чрез урината и така да способства за развитие на хиперурикемия или да задълбочи съществуваща хиперурикемия и да предизвика пристъпи на подагра при податливи пациенти. Дозировката трябва да се коригира в зависимост от съдържанието на пикочна киселина в плазмата.

#### Комбиниране с антихипертензивни лекарства

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



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

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

#### Спортисти

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

#### Други

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

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

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

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия на Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма с други лекарствени продукти. Поради това в тази точка е представена само информацията относно известните взаимодействия на отделните активни вещества с други лекарствени продукти.

Независимо от това е важно да се има предвид, че Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма може да увеличи понижаващия кръвното налягане ефект на други антихипертензивни лекарства (напр. диуретици).

Не се препоръчва едновременна употреба:

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



|           |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                       | възможностите за използване на друг вид диализна мембрана или антихипертензивно лекарство от друг клас.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|           | <i>Сакубитрил/валсартан</i>           | Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като при нея е повишен рискът от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Лечение с рамиприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след прилагането на последната доза сакубитрил/валсартан. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след прилагането на последната доза Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма. |
| Амлодипин | <i>Грейпфрут или сок от грейпфрут</i> | Прилагането на амлодипин с грейпфрут или със сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до усилване на понижаващия кръвното налягане ефект.                                                                                                                                                                                                                                               |

Предпазни мерки при употреба

| Съставки на Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма | Известни взаимодействия със следните агенти                                                                                        | Ефект на взаимодействието                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рамиприл и хидрохлоротиазид<br>Рамиприл                    | Нестероидни противовъзпалителни лекарства и ацетисалиципова киселина                                                               | Трябва да се очаква намаляване на антихипертензивния ефект на рамиприл и хидрохлоротиазид. Освен това едновременното лечение с инхибитори на ACE (Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма) и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на функцията на бъбреците и повишение на калия в серума. Поради това се препоръчва следене на бъбречната функция при започване на лечението, както и достатъчно хидратиране на пациента. |
|                                                            | Калиеви соли, хепарин, калий-съхраняващи диуретици и други активни вещества, повишаващи калия в плазмата (включително триметоприм, | Може да се появи хиперкалиемия. Наблюдава се повишена честота на хиперкалиемия при пациенти, приемащи ACE инхибитори и триметоприм и в комбинация с фиксирана доза със сулфаметоксазол (ко-тримоксазол). Необходимо е внимателно проследяване на серумния калий.                                                                                                                                                                               |





|           |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | такролимус, циклоспорин)                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|           | Нитрати, трициклически антидепресанти, анестетици, прием на значително количество алкохол, баклофен, алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин      | Трябва да се очаква увеличаване на риска за хипотония (вж. точка 4.2 относно диуретици).                                                                                                                                                                                                                                    |
|           | Вазопресорни симпатикомиметици и други вещества (напр. изопроterenол, добутамин, допамин, епинефрин), които може да намалят антихипертензивния ефект на рамиприл | Препоръчва се мониториране на кръвното налягане. Хидрохлоротиазид може да отслаби ефекта на вазопресорните симпатикомиметици.                                                                                                                                                                                               |
|           | Алопуринол, имуносупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други вещества, които може да променят броя на кръвните клетки                           | Увеличена вероятност за хематологични реакции (вж. точка 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                              |
|           | Антидиабетни лекарства, включително инсулин                                                                                                                      | Инхибиторите на АСЕ може да намалят резистентността към инсулин. В отделни случаи такова намаление може да доведе до хипогликемични реакции при пациенти, които едновременно се лекуват с антидиабетни лекарства. Затова глюкозата в кръвта трябва да се следи стриктно особено в началния период на едновременна употреба. |
|           | Инхибитори на mTOR или вилдаглиптин (напр. темсиролимус, еверолимус, сиролимус)                                                                                  | Повишен риск от ангиоедем е възможен при пациенти, приемащи едновременно лекарства като mTOR инхибитори или вилдаглиптин. Необходимо е повишено внимание при започване на терапията (вж. точка 4.4).                                                                                                                        |
|           | Инхибитори на неприлизин (NEP)                                                                                                                                   | Съобщено е за потенциално повишен риск от ангиоедем при едновременна употреба на инхибитори на АСЕ и инхибитор на неприлизин, както е рацекадотрил (вж. точка 4.4).                                                                                                                                                         |
|           | Сакубитрил/валсартан                                                                                                                                             | Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем.                                                                                                                                                                                             |
| Амлодипин | Инхибитори на СУРЗА4 (т.е.                                                                                                                                       | Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени инхибитори на                                                                                                                                                                                                                                                    |



|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин, кларитромицин, верапамил или дилтиазем) | СУРЗА4 може да доведе до значимо повишение на експозицията на амлодипин. Клиничното отражение на тези фармакокинетични промени може да е по-изявено при пациентите в старческа възраст. Затова може да е необходимо клинично наблюдение и коригиране на дозата.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Индуктори на СУРЗА4 (т.е. рифампицин, жълт кантарион)                                                           | Не са налични данни относно ефекта на индуктори на СУРЗА4 върху амлодипин. Едновременната употреба на индуктори на СУРЗА4 може да доведе до по-ниска концентрация на амлодипин в плазмата. Едновременно с индуктори на СУРЗА4 амлодипин трябва да се използва с внимание.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Дантролен (инфузия)                                                                                             | При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва едновременното прилагане на дантролен (инфузия) и блокери на калциевите канали като амлодипин да се избягва при пациенти с риск за злокачествена хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия.                                                                                                       |
| Симвастатин                                                                                                     | Едновременната употреба на многократно приложени дози амлодипин по 10 mg с 80 mg симвастатин е довела до увеличение със 77 % на експозицията на симвастатин в сравнение с прилагане само на симвастатин. При пациенти на амлодипин дозировката на симвастатин трябва да не надвишава 20 mg дневно.                                                                                                                                                                                                                    |
| Циклоспорин                                                                                                     | Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на амлодипин с циклоспорин при здрави доброволци или други популационни групи освен при пациенти с трансплантиран бъбрек, като при тях се наблюдава в различна степен повишение (средно с от 0 % до 40 %) на минималната концентрация на циклоспорина в междудозовия период. Трябва да се има предвид следене на нивата на циклоспорин при пациенти на амлодипин, които имат трансплантиран бъбрек, и дозата на циклоспорин да се намали, ако е необходимо. |
| Такролимус                                                                                                      | Има риск от повишена концентрация на такролимус в кръвта, когато той се използва едновременно с амлодипин. За предотвратяване на токсично действие на                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |





|                  |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                  | такролимус прилагането на амлодипин при пациент на лечение с такролимус изисква следене на концентрацията на такролимус в кръвта и коригиране на дозировката на такролимус при необходимост.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Хидрохлоротиазид | Лекарства, които може да предизвикат хипокалиемия                | Хипокалиемията е предразполагащ фактор за нарушения на сърдечния ритъм (особено torsades de pointes) и увеличаване на токсичността на някои лекарства като напр. дигоксин. Затова лекарствата, които може да причинят хипокалиемия, участват в множество взаимодействия. Такива са калиуретичните диуретици, самостоятелно или в комбинация, стимулиращите лаксативи, глюкокортикоидите, тетракозактид и амфотерицин В (интравенозно приложен).                                 |
|                  | Лекарства, които може да причинят хипонатриемия                  | Някои лекарства по-често се свързват с появата на хипонатриемия. Такива са диуретиците, дезмопресин, антидепресантите, инхибиращи обратното поемане на серотонина, карбамазепин и окскарбазепин. Комбинирането на тези лекарства повишава риска от хипонатриемия.                                                                                                                                                                                                               |
|                  | Лекарствени продукти, които може да причинят torsades de pointes | Поради риска от хипокалиемия хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с лекарствени продукти, които биха могли да предизвикат torsades de pointes, особено антиаритмични лекарства от клас Ia и клас III и някои антипсихотични лекарства. Налична хипокалиемия трябва да бъде коригирана преди прилагането на продукта и трябва да се извършва клинично и електрокардиографско наблюдение и да се следи концентрацията на електролитите. |
|                  | Антидиабетни лекарства, включително инсулин                      | Може да настъпят хипогликемични реакции. Хидрохлоротиазид може да понижи ефекта на антидиабетните лекарства. Затова в началния период на едновременната употреба се препоръчва особено стриктно следене на концентрацията на глюкоза в кръвта.                                                                                                                                                                                                                                  |
|                  | Перорални антикоагуланти                                         | Антикоагулантният ефект може да бъде понижен при едновременна употреба на хидрохлоротиазид.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                  | Сърдечни гликозиди, активни вещества, за които е известно, че    | Проаритмичната им токсичност може да бъде повишена или антиаритмичният им ефект да бъде отслабен при наличие на                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| удължават QT-интервала и антиаритмични лекарства                           | електролитни нарушения (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия).<br>Трябва предварително да се провери концентрацията на калий в серума и да се извършва клинично и електрокардиографско наблюдение и да се следи концентрацията на електролитите.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Калий-съхраняващи диуретици (самостоятелно или в комбинация)               | Рационалното комбиниране, което е полезно при някои пациенти, не изключва появата на хипокалиемия или, особено при бъбречна недостатъчност и диабет, хиперкалиемия. Трябва да се следи концентрацията на калий в серума, да се правят електрокардиограми и, ако е необходимо, да се преразгледа лечението.                                                                                                                                                                                         |
| Калциеви соли и лекарствени продукти, повишаващи калция в плазмата         | При едновременна употреба с хидрохлоротиазид може да се очаква повишение на концентрацията на калция в серума, затова е необходимо стриктно следене на концентрацията на калций в серума.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Лекарства, причиняващи ортостатична хипотония                              | Антихипертензивните лекарства може да причинят ортостатична хипотония. Такъв е случаят с нитратите, инхибиторите на фосфодиестераза тип 5, алфа-блокери, включително тези за урологична употреба (алфузозин, доксазозин, празозин, силодозин, тамсулозин и теразозин), трицикличните антидепресанти и невролептичните фенотиазини, допаминовите агонисти, леводопа, баклофен, амифостин.                                                                                                           |
| Карбамазепин                                                               | Риск от хипонатриемия вследствие на адитивния ефект с хидрохлоротиазид. Клинично и биологично проследяване.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Секвестранти на жлъчните киселини (хелатиращи смоли), (напр. коlestирамин) | Секвестрантите на жлъчните киселини свързват тиазидните диуретици в червата и намаляват стомашно-чревната абсорбция с 43%-85%. При прилагане на тиазида 4 часа след секвестрант на жлъчните киселини, абсорбцията на хидрохлоротиазида е намалена с 30 %-35 %. Тиазидът трябва да се прилага 2-4 часа преди или 6 часа след секвестранта на жлъчните киселини. Да не се променя последователността на прилагане. Да се следи кръвното налягане и да се повиши дозата на тиазида, ако е необходимо. |
| Контрастни средства, съдържащи йод                                         | В случай на обезводняване, причинено от диуретици, вкл. хидрохлоротиазид, е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност при употреба на големи дози контрастни вещества, съдържащи                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |



|  |             |                                                                                                                                                                                                                  |
|--|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |             | йод. Препоръчва се рехидратация на пациента преди прилагането на йодиран продукт.                                                                                                                                |
|  | Циклоспорин | Риск от повишение на креатининемията без модифициране на концентрацията на циклоспорин в кръвта, включително и при пациенти без натриева недостатъчност. Също и риск от хиперурикемия и подагра като усложнения. |

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

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

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Не се препоръчва употребата на Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма през първото тримесечие на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на Рамиприл/Амлодипин/Хидрохлоротиазид-Чайкафарма е противопоказана през второто и третото тримесечие на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4.).

##### Рамиприл

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

##### Амлодипин

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

##### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид при продължителна експозиция през третото тримесечие на бременността може да причини фето-плацентарна исхемия и риск от изоставане в растежа. Освен това, при



експозиция скоро преди термина, са съобщавани редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения у новороденото. Хидрохлоротиазид може да намали обема на плазмата, както и утероплацентарното кръвообращение.

#### Рамиприл/амлодипин/хидрохлоротиазид

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

### **Кърмене**

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

### **Фертилитет**

#### Амлодипин

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

#### Хидрохлоротиазид

Няма данни относно ефекта на хидрохлоротиазид върху фертилитета при хора.

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

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

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

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



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

###### Рамиприл

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с рамиприл са повишен калий в кръвта, главоболие, замаяност, хипотония, понижено ортостатично кръвно налягане, синкоп, суха дразнеща кашлица, бронхит, синусит, задух, стомашно-чревно възпаление, храносмилателни нарушения, дискомфорт в корема, диспепсия, диария, гадене, повръщане, обрив, в частност макуло-папулозен, мускулни спазми, миалгия, гръдна болка, умора. Сериозните нежелани реакции включват агранулоцитоза, панцитопения, хемолитична анемия, инфаркт на миокарда, ангиоедем, васкулит, бронхоспазъм, остър панкреатит, чернодробна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност, хепатит, ексфолиативен дерматит, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе.

###### Амлодипин

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

###### Хидрохлоротиазид

Активното вещество хидрохлоротиазид може да доведе до влошаване на метаболизма на глюкозата, липидите и пикочната киселина и да има обратни ефекти върху калия в плазмата. Нежеланите реакции, наблюдавани по време на употребата на отделните активни съставки, са групирани в следните категории по честота:

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

| Честота                                       | Рамиприл                                                                                                                         | Амлодипин                   | Хидрохлоротиазид                                                        |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> |                                                                                                                                  |                             |                                                                         |
| Нечести                                       | Еозинофилия                                                                                                                      |                             |                                                                         |
| Редки                                         | Понижен брой левкоцити (вкл. неутропения и агранулоцитоза), понижен брой еритроцити, понижен хемоглобин, понижен брой тромбоцити |                             | Тромбоцитопения (понякога с пурпура)                                    |
| Много редки                                   |                                                                                                                                  | Левкопения, тромбоцитопения | Костно-мозъчна супресия, агранулоцитоза, хемолитична анемия, левкопения |
| С неизвестна честота                          | Костномозъчна недостатъчност, панцитопения, хемолитична анемия                                                                   |                             | Апластична анемия                                                       |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          |                                                                                                                                  |                             |                                                                         |



|                                             |                                                                                             |                                                                    |                                                                            |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Редки                                       |                                                                                             |                                                                    | Реакция на свръхчувствителност                                             |
| Много редки                                 |                                                                                             | Алергични реакции                                                  |                                                                            |
| С неизвестна честота                        | Анафилактични или анафилактоидни реакции, повишени антиядрени антитела                      |                                                                    |                                                                            |
| <b>Нарушения на ендокринната система</b>    |                                                                                             |                                                                    |                                                                            |
| С неизвестна честота                        | Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон                                    |                                                                    |                                                                            |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> |                                                                                             |                                                                    |                                                                            |
| Много чести                                 |                                                                                             |                                                                    | Хипокалиемия, хиперлипидемия                                               |
| Чести                                       | Повишен калий в кръвта                                                                      |                                                                    | Хиперурикемия, хипомагниемия, хипонатриемия                                |
| Нечести                                     | Анорексия, понижен апетит                                                                   |                                                                    |                                                                            |
| Редки                                       |                                                                                             |                                                                    | Хиперкалциемия, хипергликемия, гликозурия, влошаване на метаболитен диабет |
| Много редки                                 |                                                                                             | Хипергликемия                                                      | Хипохлоремична алкалоза                                                    |
| С неизвестна честота                        | Понижен натрий в кръвта                                                                     |                                                                    |                                                                            |
| <b>Психични нарушения</b>                   |                                                                                             |                                                                    |                                                                            |
| Нечести                                     | Потиснато настроение, тревожност, нервност, безпокойство, нарушения на съня, вкл. сънливост | Промени в настроението (вкл. тревожност), безсъние, депресия       |                                                                            |
| Редки                                       | Състояние на обърканост                                                                     | Обърканост                                                         | Нарушения на съня, депресия                                                |
| С неизвестна честота                        | Нарушения на вниманието                                                                     |                                                                    |                                                                            |
| <b>Нарушения на нервната система</b>        |                                                                                             |                                                                    |                                                                            |
| Чести                                       | Главоболие, замаяност                                                                       | Главоболие, замаяност, сънливост (особено в началото на лечението) |                                                                            |
| Нечести                                     | Световъртеж, парестезия, агеузия, дисгеузия                                                 | Тремор, дисгеузия, синкоп, хипестезия, парестезия                  |                                                                            |
| Редки                                       | Тремор, нарушение на равновесието                                                           |                                                                    | Главоболие, замаяност, парестезия                                          |





|                                       |                                                                                                                                     |                                                                     |                                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Много редки                           |                                                                                                                                     | Повишен мускулен тонус (хипертонус), периферна невропатия           |                                                     |
| С неизвестна честота                  | Мозъчна исхемия, вкл. исхемичен инсулт и преходен исхемичен пристъп, нарушени психомоторни способности, усещане за парене, паросмия | Екстрапирамидни нарушения                                           |                                                     |
| <b>Нарушения на очите</b>             |                                                                                                                                     |                                                                     |                                                     |
| Чести                                 |                                                                                                                                     | Нарушения на зрението (вкл. диплопия)                               |                                                     |
| Нечести                               | Нарушения на зрението, вкл. замъглено зрение                                                                                        |                                                                     | Нарушения на зрението                               |
| Редки                                 | Конюнктивит                                                                                                                         |                                                                     |                                                     |
| С неизвестна честота                  |                                                                                                                                     |                                                                     | Остра глаукома със затворен ъгъл, хориоидален излив |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> |                                                                                                                                     |                                                                     |                                                     |
| Нечести                               |                                                                                                                                     | Шум в ушите                                                         |                                                     |
| Редки                                 | Влошен слух, шум в ушите                                                                                                            |                                                                     |                                                     |
| <b>Сърдечни нарушения</b>             |                                                                                                                                     |                                                                     |                                                     |
| Чести                                 |                                                                                                                                     | Сърцебиене                                                          |                                                     |
| Нечести                               | Исхемия на миокарда, вкл. стенокардия или инфаркт на миокарда, тахикардия, аритмия, сърцебиене, периферен оток                      | Аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене) |                                                     |
| Редки                                 |                                                                                                                                     |                                                                     | Аритмии                                             |
| Много редки                           |                                                                                                                                     | Инфаркт на миокарда                                                 |                                                     |
| <b>Съдови нарушения</b>               |                                                                                                                                     |                                                                     |                                                     |
| Чести                                 | Хипотония, ортостатична хипотония, синкоп                                                                                           | Зачервяване                                                         | Ортостатична хипотония                              |
| Нечести                               | Зачервяване                                                                                                                         | Хипотония                                                           | Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)      |
| Редки                                 | Съдова стеноза, хипоперфузия, васкулит                                                                                              |                                                                     |                                                     |
| Много редки                           |                                                                                                                                     | Васкулит                                                            |                                                     |



|                                                       |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                         |                                                         |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| С неизвестна честота                                  | Феномен на Рейно                                                                                                                                                                                                         |                                                                                         |                                                         |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                         |                                                         |
| Чести                                                 | Суха дразнеща кашлица, бронхит, синусит, задух                                                                                                                                                                           | Задух                                                                                   |                                                         |
| Нечести                                               | Бронхоспазъм, вкл. влошаване на астма, запушен нос                                                                                                                                                                       | Кашлица, ринит                                                                          |                                                         |
| Много редки                                           |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                         | Респираторен дистрес (вкл. пневмонит и белодробен оток) |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                      |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                         |                                                         |
| Чести                                                 | Стомашно-чревно възпаление, храносмилателни нарушения, дискомфорт в корема, диспепсия, диария, гадене, повръщане                                                                                                         | Гадене, болка в корема, диспепсия, промени в нормалното изхождане (вкл. диария и запек) | Гадене, повръщане, диария, спазъм, загуба на апетит     |
| Нечести                                               | Панкреатит (с инхибитори на АСЕ изключително рядко са съобщавани случаи с летален изход), повишени панкреатични ензими, ангиоедем на тънките черва, болка в горната част на корема, вкл. гастрит, запек, сухота в устата | Повръщане, сухота в устата                                                              |                                                         |
| Редки                                                 | Глосит                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                         | Дискомфорт в корема, запек                              |
| Много редки                                           |                                                                                                                                                                                                                          | Панкреатит, гастрит, хиперплазия на венците                                             | Панкреатит                                              |
| С неизвестна честота                                  | Афтозен стоматит                                                                                                                                                                                                         |                                                                                         |                                                         |
| <b>Хепато-билиарни нарушения</b>                      |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                         |                                                         |
| Нечести                                               | Повишени чернодробни ензими и/или конюгиран билирубин                                                                                                                                                                    |                                                                                         |                                                         |
| Редки                                                 | Холестатична жълтеница, хепатоцелуларна увреда                                                                                                                                                                           |                                                                                         | Интрахепатална холестаза, жълтеница                     |
| Много редки                                           |                                                                                                                                                                                                                          | Жълтеница, хепатит, повишени чернодробни ензими*                                        |                                                         |



|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                       |                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| С неизвестна честота                                                                 | Остра чернодробна недостатъчност, холестатичен или цитолитичен хепатит (летален изход е изключително рядък).                                                                                      |                                                                                                                       |                                                                                                                               |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                                        |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                       |                                                                                                                               |
| Чести                                                                                | Обрив, в частност макуло-папулозен                                                                                                                                                                |                                                                                                                       | Уртикария и други обриви                                                                                                      |
| Нечести                                                                              | ангиоедем; изключително рядко обструкцията на дихателните пътища вследствие на ангиоедема може да е с летален изход; сърбеж, хиперхидроза                                                         | алопеция, пурпура, промяна на цвета на кожата, хиперхидроза, сърбеж, обрив, екзантем, уртикария                       |                                                                                                                               |
| Редки                                                                                | ексфолиативен дерматит, уртикария, онихолиза                                                                                                                                                      |                                                                                                                       | Реакция на фоточувствителност                                                                                                 |
| Много редки                                                                          | Реакция на фоточувствителност                                                                                                                                                                     | Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, едем на Квинке, фоточувствителност | Реакция от тип лупус еритематодес, реактивиране на лупус еритематодес, некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза |
| С неизвестна честота                                                                 | Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, пемфигус, влошаване на псориазис, псориазичен дерматит, пемфигоиден или лихеноиден екзантем или енантем, алопеция | Токсична епидермална некролиза                                                                                        | Еритема мултиформе                                                                                                            |
| <b>Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b> |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                       |                                                                                                                               |
| С неизвестна честота                                                                 |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                       | Немеланомен рак на кожата (базоцелуларен карцином и сквамозноклетъчен карцином)**                                             |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>               |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                       |                                                                                                                               |
| Чести                                                                                | Мускулни спазми, миалгия                                                                                                                                                                          | Подуване на глезените, мускулни крампи                                                                                |                                                                                                                               |



|                                                           |                                                                                                                                                                                        |                                                              |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Нечести                                                   | Артралгия                                                                                                                                                                              | Артралгия, мигалгия, болка в гърба                           | Мускулни крампи                                                                       |
| С неизвестна честота                                      |                                                                                                                                                                                        |                                                              |                                                                                       |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>          |                                                                                                                                                                                        |                                                              |                                                                                       |
| Нечести                                                   | Нарушена бъбречна функция, вкл. остра бъбречна недостатъчност, повишена диуреза, влошаване на съществуваща протеинурия, повишение на уреята в кръвта, повишение на креатинина в кръвта | Микционни нарушения, никтурия, повишена честота на уриниране | Гликозурия, интерстициален нефрит, нарушена бъбречна функция, бъбречна недостатъчност |
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> |                                                                                                                                                                                        |                                                              |                                                                                       |
| Чести                                                     |                                                                                                                                                                                        |                                                              | Импотентност                                                                          |
| Нечести                                                   | Преходна неспособност за ерекция, понижено либидо                                                                                                                                      | Импотентност, гинекомастия                                   |                                                                                       |
| С неизвестна честота                                      | Гинекомастия                                                                                                                                                                           |                                                              |                                                                                       |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>   |                                                                                                                                                                                        |                                                              |                                                                                       |
| Много чести                                               |                                                                                                                                                                                        | Оток                                                         |                                                                                       |
| Чести                                                     | Гръдна болка, умора                                                                                                                                                                    | Умора, астения                                               |                                                                                       |
| Нечести                                                   | Пирексия                                                                                                                                                                               | Гръдна болка, болка, отпадналост                             | Повишена температура                                                                  |
| Редки                                                     | Астения                                                                                                                                                                                |                                                              |                                                                                       |
| С неизвестна честота                                      |                                                                                                                                                                                        |                                                              | Слабост                                                                               |
| <b>Изследвания</b>                                        |                                                                                                                                                                                        |                                                              |                                                                                       |
| Нечести                                                   |                                                                                                                                                                                        | Надаване на телло, намаление на теллото                      |                                                                                       |

\*В повечето случаи с холестаза

\*\* Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е установена зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и немеланомен рак на кожата (вж. и точки 4.4 и 5.1).

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

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

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



## 4.9 Предозиране

### Рамиприл

Симптомите, свързани с предозиране на инхибитори на АСЕ може да включват прекомерна периферна вазодилатация (с изявена хипотония, шок), брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно и лечението е симптоматично и поддържащо. Предлаганите мерки включват първоначална детоксикация (стомашна промивка, приложение на адсорбенти) и мерки за стабилизиране на хемодинамиката, включително приложение на алфа-1 адренергични агонисти или ангиотензин II (ангиотензинамид). Рамиприлат, активният метаболит на рамиприл, в малка степен се отстранява от кръвообращението чрез хемодиализа.

### Амлодипин

При хора опитът от преднамерено предозиране е ограничен.

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

### Хидрохлоротиазид

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

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

### Лечение

Лечението е симптоматично и поддържащо. Може да се обмисли първоначална детоксикация, напр. чрез приложение на адсорбенти. В случай на хипотония трябва да се има предвид прилагане на  $\alpha$  1 -адренергични агонисти (напр. нореpineфрин, допамин) или ангиотензин II (ангиотензинамид) в добавка към обемното и солево заместване.

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

Има ограничен или няма никакъв опит по отношение ефикасността на форсирана диуреза, промяна на pH на урината, хемофилтрация или диализа. Ако въпреки това се обмисля диализа или хемофилтрация, трябва да се вземат предвид рисковете от анафилактични реакции при употреба на апарати с високопропусклива мембрана.

В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. При здрави доброволци е установено, че използването на активен въглен до 2 часа след прилагане на 10 mg амлодипин намалява скоростта на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва в голяма степен с белтъци, не е вероятно диализата да бъде от полза. Отстраняването на тиазидните диуретици чрез диализа също е пренебрежимо малко.

Лечението се състои във възстановяване на водно-електролитното равновесие, коригирането на хипонатриемията трябва да е постепенно.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства



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

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

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

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

#### *Фармакодинамични ефекти*

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

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

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

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

#### **Клинична ефикасност и безопасност**

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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест или захарен диабет тип 2 с данни за налично увреждане на органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания са показали липса на значим благотворен ефект по отношение на бъбреците и/или сърдечно-съдовите крайни точки и смъртността и е установен повишен риск за хиперкалиемия, остро бъбречно увреждане и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са относими и към другите инхибитори на ACE и блокери на рецепторите за ангиотензин II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - изпитване на алискирен при диабет тип 2 с крайни точки по отношение на сърдечно-съдова и бъбречна болест) е проучване, планирано да провери ползата от добавяне на алискирен към стандартното лечение с инхибитор на ACE или блокер на рецепторите за ангиотензин II при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронична бъбречна недостатъчност, сърдечно-съдова болест, или и двете. Проучването е прекратено рано поради увеличен риск от неблагоприятен резултат за пациентите. Както смъртните случаи, дължащи се на сърдечно-съдови причини,



така и инсултите, са били с числено по-висока честота в групата с алискирен, отколкото в групата с плацебо, и сериозните нежелани събития, към които е бил насочен интересът (хиперкалиемия, хипотония и нарушение на бъбречната функция), са съобщавани по-често в групата с алискирен, отколкото в групата с плацебо.

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

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

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

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

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

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

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

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

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно известен. Той инхибира реабсорбцията на натрий и хлоридни йони в дисталните тубули, водейки до екскреция на около 15% от филтрирания от гломерулите натрий и на еквивалентно количество хлоридни йони. Повишената екскреция на тези йони през бъбреците се съпътства от повишена диуреза (вследствие на осмотично свързване на вода). Екскрецията на калий и магнезий е повишена, а на пикочна киселина - понижена. Високи дози хидрохлоротиазид може да повишат екскрецията на бикарбонатни йони поради инхибиране на карбоанхидратазата, водещо до алкални стойности на рН на урината. Ацидоза или алкалоза нямат значим ефект върху салуретичните и диуретичните ефекти на хидрохлоротиазид. В началото на терапията скоростта на гломерулна филтрация е понижена в минимална степен. По време на дългосрочно лечение с хидрохлоротиазид екскрецията на калций през бъбреците се понижава. Този механизъм на действие може да доведе до хиперкалиемия.

Възможни механизми на антихипертензивното действие на хидрохлоротиазид са: промененият натриев баланс, намалението на извънклетъчната вода и обема на плазмата, промяна в съпротивлението на бъбречните съдове, както и намален отговор към норепинефрин и ангиотензин II. Обсъжда се и понижение на съпротивлението на периферните съдове, вероятно дължащо се на понижение на концентрацията на натрия в стените на кръвоносните съдове, водещо до понижена чувствителност на съдовите стени към норепинефрин.





Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е установена зависима от кумулативната доза връзка между хидрохлоротиазид и немеланомен рак на кожата. В едно проучване е включена популация, състояща се от 71533 случая на базоцелуларен карцином (БЦК) и 8629 случая на сквамозноклетъчен карцином (СКК), съпоставени съответно с 1 430 833 и 172 462 контроли от населението. Употребата на значително количество хидрохлоротиазид (кумулативно количество  $\geq 50\,000$  mg) е свързана с коригирано вероятностно отношение (OR - odds ratio) 1,29 (95 % CI: 1,23 - 1,35) за БЦК и 3,98 (95 % CI: 3,68 - 4,31) за СКК. Ясна зависимост между кумулативната доза и ефекта е установена както по отношение на БЦК, така и по отношение на СКК. Друго проучване е показало възможна връзка между рак на устната (СКК) и експозиция на хидрохлоротиазид: 633 случая на рак на устната са съпоставени с контролна извадка от населението, състояща се от 63 067 души, посредством стратегия на извадки от рисковата популация. Установена е зависимост между кумулативната доза и ефекта с коригирано OR 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), което нараства до OR 3,9 (3,0-4,9) при висока доза (~25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) при най-високата кумулативна доза (~100 000 mg) (вж. и точка 4.4).

#### *Фармакодинамични ефекти*

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

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

Понижаващият кръвното налягане ефект се съпътства от леко повишение на филтрационната фракция, съпротивлението на бъбречните съдове и рениновата активност в плазмата. Над определена доза терапевтичният ефект на тиазидните диуретици остава неизменен, докато увеличението на нежеланите ефекти с увеличаване на дозата продължава: в случай на неефикасност повишаването на дозата над препоръчаната дозировка не е от полза и често се понася зле (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Рамиприл**

#### *Абсорбция*

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

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



#### *Разпределение*

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

#### *Биотрансформация*

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

#### *Елиминиране*

Екскрецията на метаболитите се извършва предимно чрез бъбреците.

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

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

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

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

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

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

При пациенти с увредена чернодробна функция превръщането на рамиприл до рамиприлат е забавено поради по-ниската активност на чернодробните естерази и при тези пациенти концентрацията на рамиприл в плазмата е повишена. Върховите концентрации на рамиприлат при тези пациенти обаче не са различни от тези при хора с нормална чернодробна функция.

#### **Амлодипин**

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

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

Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

##### *Биотрансформация/елиминиране*

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

##### *Употреба при чернодробно увреждане*

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

##### *Употреба в старческа възраст*



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

### **Хидрохлоротиазид**

#### *Абсорбция*

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

#### *Разпределение*

Хидрохлоротиазид се натрупва в еритроцитите, като максималната концентрация се достига 4 часа след перорално прилагане. След 10 часа концентрацията в еритроцитите е приблизително 3 пъти по-висока, отколкото в плазмата. Съобщава се за свързване с белтъците в плазмата около 40 %-70 %, а привидният обем на разпределение се оценява на 4 - 8 l/kg. Полуживотът варира в широки граници: при различните индивиди той е между 6 и 25 часа.

#### *Метаболизъм*

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

#### *Екскреция*

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

#### *Сърдечно-съдова недостатъчност*

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клирънсът на хидрохлоротиазид може да е понижен.

#### *Чернодробна недостатъчност*

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

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### **Рамиприл**

#### *Репродуктивна токсичност*

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



#### *Нарушения на фертилитета*

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

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

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

#### **Амлодипин**

##### *Репродуктивна токсичност*

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

#### *Нарушения на фертилитета*

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

*\*изчислено за пациент с тегло 50 kg*

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### **Пълнеж на капсулата**

Микрокристална целулоза  
Безводен калциев хидрогенфосфат  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Натриев стеарилфумарат

#### **Капсулна обвивка (5 mg/5 mg/12,5 mg)**

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

#### **Капсулна обвивка (5 mg/5 mg/25 mg)**

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

#### **Капсулна обвивка (10 mg/5 mg/25 mg)**

Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)  
Титанов диоксид (E171)



Желатин

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

#### **6.3 Срок на годност**

3 години

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

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

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД

бул. "Г. М. Димитров" № 1,

гр. София 1172, България

тел.: +359 2 962 54 54

факс: +359 2 9603 703

e-mail: info@tchaikapharma.com

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

5 mg/5 mg/12,5 mg - Пер. №:

5 mg/5 mg/25 mg - Пер. №:

10 mg/5 mg/25 mg - Пер. №:

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

Дата на първо разрешаване :

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2021